

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27
выпуск 5 (2024)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<https://www.dia-endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии Минздрава
России
ОО Российской ассоциации эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat SocioNet Cyberleninka
SCOPUS	DOAJ
Web of Sciences (Emergence Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
Ulrich's Periodicals Directory	EBSCO ResearchBib
Google Scholar	

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории K1)
Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2023**3,157****КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: journal@rae-org.ru
WEB: www.endojournals.ru
Телефон: +7 (495) 668-2079 доб.6004
Факс: +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 02.10.2024 г.
Подписано в печать 08.11.2024 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
T20795 – подписной индекс

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Том 27, №5**Сентябрь-Октябрь****2024****ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ****ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

СМИРНОВА О.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШАМХАЛОВА М.Ш., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БАРАНОВ А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
БАРДЫМОВА Т.П., д.м.н., профессор (Иркутск, Россия)
БЕРШТЕЙН Л.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
ВОРОБЬЕВ С.В., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГУСЕВ Е.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)
ЗАЛЕВСКАЯ А.Г., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
КАРПОВ Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
КАРПОВ Ю.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
КЛИМОНТОВ В.В., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
КУРАЕВА Т.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ЛИПАТОВ Д.В., д.м.н. (Москва, Россия)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
МОХОРТ Т.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
НЕЛАЕВА А.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуа, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Web of Science
(Emergence Sources Citation Index, Russian
Science Citation Index)
SCOPUS
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
Socionet
Cyberleninka
DOAJ
EBSCO
ResearchBib

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	1.90*
	SJR 2022	0.214
	SNIP 2022	0.629

*Q3 in "Internal Medicine" and "Endocrinology, Diabetes and Metabolism" categories

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

Phone: +7 (495) 668-2079 #6004

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://dia-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Diabetes Mellitus

Vol. 27 Issue 5 September-October 2024

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

DEDOV I.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITOR

SMIRNOVA O.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

SHAMKHALOVA M.Sh., MD, PhD, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)
BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)
BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)
BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)
KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)
LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Т.Л. Кураева, А.В. Карпушкина, Е.А. Андрианова, И.М. Валькова, Т.В. Яковлева, А.О. Емельянов, Е.А. Сечко, Ж.Г. Безрукова, Е.Б. Храмова, <u>Я.В. Гирш</u> , И.В. Гунбина, В.А. Петеркова	401	Kuraeva T.L., Karpushkina A.V., Andrianova E.A., Valkova I.M., Yakovleva T.V., Emelyanov A.O., Sechko E.A., Bezrukova Z.G., Khramova E.B., <u>Girsh Y.V.</u> , Gunbina I.V., Peterkova V.A.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ СОЦИАЛЬНОГО РИСКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РОССИИ, ИХ СВЯЗЬ С НЕДОСТАТОЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ		THE LINK BETWEEN SOCIAL RISKS FACTORS WITH INSUFFICIENT METABOLIC CONTROL AND ONSET OF T1D IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA
П.А. Махновский, Н.С. Курочкина, Т.Ф. Вепхвадзе, А.О. Томилова, Е.М. Леднев, М.В. Шестакова, Д.В. Попов	411	Makhnovskii P.A., Kurochkina N.S., Vepkhvadze T.F., Tomilova A.O., Lednev E.M., Shestakova M.V., Popov D.V.
ЭКСПРЕССИОННЫЕ МАРКЕРЫ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ ГЛЮКОЗНОГО МЕТАБОЛИЗМА В БАЗАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ И ПОСЛЕ ПРИЕМА ПИЩИ		EXPRESSION MARKERS OF HUMAN SKELETAL MUSCLE ASSOCIATED WITH DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM IN THE BASAL AND POSTPRANDIAL STATE
Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева, Н.П. Кинтукхина, Е.И. Тимошенкова	422	Safonova T.N., Zaitseva G.V., Kintyukhina N.P., Timoshenkova E.I.
ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СМЕШАННОМ БЛЕФАРИТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА		FEATURES OF EYELID MICROCIRCULATION IN CHRONIC MIXED BLEPHARITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
Н.В. Лиходей, В.Е. Епишин, М.Ф. Калашникова, А.М. Каурова, М.В. Тулупова, Ю.П. Сыч, И.Б. Бондарева	429	Likhodey N.V., Epishin V.E., Kalashnikova M.F., Kaurova A.M., Tulupova M.V., Sych Y.P., Bondareva I.B.
АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ THE DIABETES DISTRESS SCALE (ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ		ADAPTATION OF THE DIABETES DISTRESS SCALE ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
С.А. Алтынбекова, В.В. Фадеев, Ж. Абылайулы, С.В. Большакова	441	Altynbekova S.A., Fadeev V.V., Z. Abilayuly, Bolshakova S.V.
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В РАЗНЫЕ ВАРИАНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19		RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF THE POST-COVID PERIOD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, INFECTED DURING DIFFERENT VARIANT-ASSOCIATED PERIODS OF COVID-19
А.Е. Неймарк, М.А. Молоткова, М.И. Гальченко, С.Е. Лапшина, Е.О. Макарова, С.В. Афонин, Г.В. Шолохов, А.Ю. Мацевская	451	Neimark A.E., Molotkova M.A., Galchenko M.I., Lapshina S.E., Makarova E.O., Afonin S.V., Sholokhov G.V., Macievskaya A.Y.
СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ DRAMS		DRAMS — THE NEW SYSTEM FOR PREDICTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION AFTER BARITARIC SURGERY
Д.Н. Лаптев, Т.Т. Князева, О.Б. Безлепкина	461	Laptev D.N., Knyazeva T.T., Bezlepkina O.B.
ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ПЕРИОД 2016–2023 ГГ., И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА		THE INTRODUCTION OF NEW TECHNOLOGIES FOR INSULIN THERAPY AND GLYCEMIC CONTROL IN CLINICAL PRACTICE IN THE PERIOD 2016-2023, AND THEIR IMPACT ON ACHIEVING TREATMENT TARGETS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
О.К. Видулова, Р.А. Атанесян, С.Д. Мовсесян, Ю.П. Касаткина, А.А. Перевязка, Е.Л. Зайцева, М.И. Харахулах, Н.В. Андреева, И.А. Кривошеева, С.В. Воробьев, Т.В. Саприна, Д.А. Авалиани, М.А. Прудникова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева	468	Vikulova O.K., Atanesyan R.A., Movsesyan S.D., Kasatkina Y.P., Perevyazka A.A., Zaytseva E.L., Kharakhulakh M.I., Andreeva N.V., Krivosheyeva I.A., Vorobyev S.V., Saprina T.V., Avaliani D.A., Prudnikova M.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G.
СУБАНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SUCCESS В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИГЛАРИКСИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ		REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIXED-RATIO COMBINATION INSULIN GLARGINE 100 U/ML PLUS LIXISENATIDE IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES (T2DM): SUBANALYSIS OF THE INTERNATIONAL, MULTICENTRE, PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY SUCCESS IN THE RUSSIAN POPULATION
Isam Noori Salman, Noor Ulhuda G. Mohammed, Safaa Ehsan Atta, Baydaa Ahmed Abed, Rafal Salim	480	Isam Noori Salman, Noor Ulhuda G. Mohammed, Safaa Ehsan Atta, Baydaa Ahmed Abed, Rafal Salim
СЫВОРОТОЧНЫЙ ВИСФАТИН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ		SERUM VISFATIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC RETINOPATHY
ОБЗОРЫ		REVIEWS
С.И. Макогон, Н.В. Горбачева, Ю.С. Хлопкова	487	Makogon S.I., Gorbacheva N.V., Khlopkova Y.S.
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT RETINOPATHY OF PREMATURITY. REVIEW
Sachin Kumar, Ashok Kumar, Junaid Tantray, Aman Shukla	498	Sachin Kumar, Ashok Kumar, Junaid Tantray, Aman Shukla
ЭТНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФЛОРЫ ШИВАЛИКСКОГО ХРЕБТА ГИМАЛАЕВ В УТТАРАКХАНДЕ		ETHNOPHARMACOLOGICAL INSIGHTS INTO DIABETES MANAGEMENT: EXPLORING MEDICINAL FLORA OF SHIVALIK RANGE OF HIMALAYA IN UTTARAKHAND
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
М.Д. Самсонова, Н.П. Трубицына, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова	510	Samsonova M.D., Trubitsyna N.P., Severina A.S., Shamkhalova M.S.
ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА		FEATURES OF INSULIN THERAPY IN COMBINATION OF LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME
Д.С. Иванова, А.В. Дзагахова, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова, М.Ю. Юкина	516	Ivanova D.S., Dzagakhova A.V., Mikhina M.S., Ibragimova L.I., Yukina M.Y.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА		A CLINICAL CASE OF FACTITIOUS HYPOGLYCEMIA IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ СОЦИАЛЬНОГО РИСКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РОССИИ, ИХ СВЯЗЬ С НЕДОСТАТОЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ



© Т.Л. Кураева¹, А.В. Карпушкина², Е.А. Андрианова¹, И.М. Валькова², Т.В. Яковлева², А.О. Емельянов¹, Е.А. Сечко¹, Ж.Г. Безрукова³, Е.Б. Храмова⁴, Я.В. Гирш⁵, И.В. Гунбина⁶, В.А. Петеркова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Благотворительный фонд «Культура благотворительности», Москва

³Вологодская детская областная клиническая больница, Вологда

⁴Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

⁵Сургутская городская клиническая больница, Сургут

⁶Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на значимый прогресс в лечении детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1), достижение целевых показателей углеводного обмена у них остается одной из наиболее сложных задач. Становится все более очевидным влияние психосоциального состояния семьи на возможность достижения метаболической компенсации. Однако изучение факторов социального риска (СР) в семьях, имеющих детей с СД1, и их влияния на обмен веществ остается явно недостаточным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение факторов СР, наиболее характерных для семей детей с СД1 в нашей стране и анализ их связи с компенсацией СД1 на основании опроса родителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в эндокринологических отделениях детских стационаров и отделениях медико-социальной помощи детских поликлиник в 4 регионах: Вологодской, Тюменской, Челябинской областях и в Ханты-Мансийском автономном округе.

Всего в исследовании приняло участие 325 респондентов. 1 группа — стаж СД1 у детей >1 года и плохой метаболический контроль (уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7,5%) — 195 чел.; 2 группа — стаж СД1 у детей >1 года и хороший метаболический контроль (HbA_{1c} <7,5%) — 60 чел. Дополнительную группу составили 73 пациента со стажем СД1 у детей <1 года, независимо от метаболического контроля, с целью анализа распространенности факторов социального риска уже на первом году заболевания СД.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В общей группе HbA_{1c} составил 9,1% (4,9–17%). Пятерку самых распространенных факторов СР составили низкий уровень образования родителей (отсутствие высшего и среднего образования), отсутствие постоянной работы, одинокое воспитание ребенка, отсутствие поддержки со стороны близких, доход ниже прожиточного минимума.

1 группа (192 человека). Средний уровень HbA_{1c} — 9,8% (7,5–17%). Среди факторов СР, достоверно влияющих на уровень HbA_{1c} , выявлены уровень образования родителей, одинокое воспитание ребенка, низкий доход в семье и количество детей в семье. Отрицательное влияние на метаболический контроль оказывает и количество воздействующих факторов СР.

2 группа (60 человек). HbA_{1c} — 6,6% (5,3%–7,3%). Распространенность факторов СР оказалась значительно ниже, чем в предыдущей группе. Различия были достоверны для отсутствия высшего образования, одинокого воспитания ребенка и низкого дохода в семье.

3 группа (73 человека). HbA_{1c} — 9,3% (4,9–15,1%), что может быть обусловлено длительностью СД менее 3 мес. у части детей. Через 3 мес. уровень HbA_{1c} составил 7,9% (4,8–13,4%). Перечень факторов СР практически совпадает по составу и частоте с таковым в семьях 1 группы. Таким образом, нерешенные вовремя социальные трудности с течением времени усугубляют положение семьи и негативно влияют на компенсацию углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нами выделены наиболее значимые факторы СР в семьях, имеющих детей с СД1 в РФ. Ухудшение социальных условий в семье — это фактор, негативно влияющий на уровень контроля СД1 и на развитие осложнений в последующем. В итоге семьи, имеющие детей с СД1, особенно с хронической декомпенсацией, нуждаются в оценке факторов СР и сопровождении социальной службы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа (СД1); дети; подростки; факторы социального риска; трудная жизненная ситуация; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}).

THE LINK BETWEEN SOCIAL RISKS FACTORS WITH INSUFFICIENT METABOLIC CONTROL AND ONSET OF T1D IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA

© Tamara L. Kuraeva¹, Anna V. Karpushkina², Ekaterina A. Andrianova¹, Inna M. Valkova², Tatyana V. Yakovleva², Andrey O. Emelyanov¹, Elena A. Sechko¹, Zhanna G. Bezrukova³, Elena B. Khramova⁴, Yana V. Girsh⁵, Irina V. Gunbina⁶, Valentina A. Peterkova¹



¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²CAF – Charity Aid Foundation, Moscow, Russia

³Vologda Children Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia

⁴Tumenian State Medical University, Tyumen, Russia

⁵Surgut City Clinical Hospital, pediatric department, Surgut, Russia

⁶Cheliabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Despite significant progress in the treatment of T1DM in children, achieving target levels of carbohydrate metabolism in children remains one of the most difficult tasks. The influence of the psychosocial state of the family on the ability to achieve metabolic compensation is becoming increasingly clear. However, the study of social risk factors in families with children with T1DM and their impact on metabolic control remains clearly insufficient.

The purpose of the study is to determine social risk factors (SR) that are most typical for families of children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in our country and to analyze their relationship with compensation for T1DM based on a survey of parents.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in endocrinology departments of children's hospitals and departments of medical and social care of children's clinics in 4 regions - Vologda, Tyumen, Chelyabinsk regions and Khanty-Mansi Autonomous Okrug.

A total of 325 respondents took part in the study. 1 group — experience of T1DM in children >1 year and poor metabolic control (level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) >7.5%) — 195 hours; 2 gr. — experience of T1DM in children >1 year and good metabolic control (HbA_{1c} <7.5%) — 60 people. An additional group consisted of 73 patients with <1 year of experience of T1DM in children, regardless of metabolic control, in order to analyze the prevalence of social risk factors already in the 1st year of diabetes.

RESULTS: In the overall group, HbA_{1c} was 9.1% (4.9–17%). The five most common SR factors were a low level of parental education (lack of higher or secondary education), lack of a permanent job, raising a child alone, lack of support from loved ones, and income below the subsistence level.

1 group (192 people). Average HbA_{1c} level 9.8% (7.5–17%). Among the HR factors that significantly influence HbA_{1c} levels, the level of education of parents, single parenting of a child, low family income and the number of children in the family were identified. The number of influencing social risk factors also has a negative impact on metabolic control.

2nd group. (60 people). HbA_{1c} — 6.6% (5.3%–7.3%). The prevalence of SR factors was significantly lower than in the previous group. The differences were significant for lack of higher education, single parenting, and low family income.

3 gr. (73 people). HbA_{1c} — 9.3% (4.9–15.1%, which may be due to the duration of diabetes less than 3 months in some children. After 3 months, the HbA_{1c} level was 7.9% (4.8–13.4%). The list of SR factors practically coincides in composition and frequency with those in families of group 1. Thus, social difficulties that are not resolved in a timely manner aggravate the situation of the family and negatively affect the compensation of carbohydrate metabolism.

CONCLUSION. We have identified the most significant factors of SR in families with children with T1DM in the Russian Federation. The deterioration of social conditions in the family is a factor that negatively affects the level of control of T1DM and the development of complications in the future. As a result, families with children with T1DM, especially with chronic decompensation, need assessment of SD factors and support from social services.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus Type 1; T1D; children; adolescents; risk factors; social risk factors; HbA_{1c} .

ВВЕДЕНИЕ

Конец прошлого столетия ознаменовался значимым прогрессом в отношении повышения уровня компенсации сахарного диабета (СД), благодаря появлению в клинической практике человеческих инсулинов, разработке базисно-болюсной схемы их введения, появлению и повсеместному внедрению индивидуальных глюкометров для осуществления самоконтроля в домашних условиях и разработке обучающих программ для пациентов. Все это привело к существенному сокращению распространенности специфических микрососудистых осложнений, в том числе у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Широкое внедрение современных инновационных технологий (генно-инженерные аналоги инсулина, инсулиновые помпы, средства мониторинга уровня глюкозы) значительно улучшило качество жизни пациентов и у большинства повысило степень метаболической компенсации. Тем не менее, по данным Федерального регистра СД, уровень компенсации СД1 в детской популяции оставляет желать лучшего, особенно в под-

ростковом возрасте. Распределение по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2016 г. составило у детей: <7,5% — 32%, 7,6–9,0% — 33%, >9% — 35%; у подростков: <7,5% — 25%, 7,6–9,0% — 30%, >9% — 45% [1]. Таким образом, несмотря на очевидный прогресс, достижение целевых показателей углеводного обмена в детском остается одной из наиболее сложных задач.

При этом становится все более очевидным влияние психосоциального состояния семьи на возможность достижения приемлемой метаболической компенсации. Понимание этого факта стало одной из причин роста популярности биопсихосоциальной модели в медицине [2]. И если в реальной клинической практике роли психологической адаптации пациентов с СД1 в окружающем социуме уделяется все больше внимания [3, 4], изучение факторов социального риска, характерных для семей с СД1, и степени их влияния на метаболическую компенсацию остается явно недостаточным. Исследование, проведенное в 2014 г. в рамках программы «Альфа-Эндо» в 6 регионах России, подтвердило, что уровень контроля СД у детей, а следовательно, и развитие осложнений, в значительной степени

зависит от наличия социальных проблем в семье — факторов СР [5]. Исследование, проведенное в Боснии и Герцеговине [6], доказало значительность влияния уровня знаний о диабете у матери ребенка, а также социально-экономического статуса семьи, который оценивался по интегрированному показателю уровня образования и занятости, на контроль СД в семье. В семьях с высоким социально-экономическим статусом уровень контроля диабет был выше. В Консенсусе ISPAD отмечается, что среди факторов, влияющих на результаты лечения СД1, наиболее важными являются психосоциальные факторы, а социальные работники и психологи должны входить в междисциплинарные группы терапии [7]. В то же время, как показывает практика, активное выявление семей пациентов с СД1, попавших в трудную жизненную ситуацию, в нашей стране слабо развито, в большинстве случаев не создано структур, занимающихся данной проблемой, не информированы сотрудники органов соцзащиты об особенностях сопровождения пациентов с СД1.

Цель исследования — определение факторов СР, наиболее характерных для семей детей с СД1 в нашей стране, на основании опроса родителей детей с СД1, и анализ их связи с HbA_{1c} .

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести опрос родителей детей, болеющих СД1, о социальных проблемах в семье, оценить распространенность факторов риска в семьях детей с СД1, проанализировать связь данных факторов со степенью компенсации углеводного обмена (по уровню HbA_{1c}).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое, проспективное, обсервационное когортное исследование.

Исследование проводилось в эндокринологических отделениях детских стационаров и отделениях медико-социальной помощи детских поликлиник в четырех регионах — Вологодской, Тюменской, Челябинской областях и в Ханты-Мансийском автономном округе на основании опроса матерей детей с СД1.

В тестирование включались согласившиеся пройти опрос родители детей с СД1 разного возраста с разной длительностью заболевания и с различной степенью гликемического контроля, оцениваемого по уровню HbA_{1c} , обратившиеся к детскому эндокринологу в стационаре или поликлинике.

Всего в исследовании приняло участие 325 респондентов. 1 группа — стаж СД1 у детей >1 года и плохой метаболический контроль (уровень $HbA_{1c} \geq 7,5\%$) — 195 человек; 2 группа — стаж СД1 у детей >1 года и хороший метаболический контроль ($HbA_{1c} < 7,5\%$) — 60 человек. Дополнительную группу составили 73 пациента со стажем СД1 у детей <1 года, независимо от метаболического контроля, с целью анализа распространенности факторов социального риска уже на первом году заболевания СД. В период исследования пациентов с уровнем гликированного гемоглобина менее 7,0% было крайне мало, учитывая, что клинические рекомендации с такими жесткими критериями компенсации были только внедрены.

Процедуры исследования и регистрация показателей

Исследование проводилось на основании «Протокола проведения исследования», единого для всех регионов, и «Анкет для опроса родителей ребенка».

В ходе исследования с помощью анкеты оценивались следующие факторы риска:

- 1) низкий уровень образования у родителей (отсутствие высшего и среднего образования);
- 2) отсутствие постоянной работы у родителей;
- 3) одинокое воспитание ребенка (мать не замужем);
- 4) отсутствие поддержки со стороны близких;
- 5) доход менее прожиточного минимума на одного члена семьи (в зависимости от региона);
- 6) многодетная семья (трое и более детей/или двое детей и беременность);
- 7) отсутствие оформленной инвалидности у ребенка с СД в возрасте до 14 лет;
- 8) нерегулярное наблюдение (реже 1 раза в 3 месяца);
- 9) наличие серьезного материального ущерба;
- 10) наличие серьезных заболеваний/инвалидности у одного из родителей;
- 11) насилие в семье (физическое, психическое, сексуальное, финансовое);
- 12) пребывание в местах лишения свободы кого-то из родителей;
- 13) употребление психоактивных веществ родителями;
- 14) неудовлетворительные условия проживания (отсутствует водопровод/канализация, аварийное или ветхое жилье);
- 15) отдельное проживание ребенка от родителя;
- 16) пребывание семьи в статусе вынужденного переселенца;
- 17) незнание родителями русского языка;
- 18) отсутствие документов (паспорта и полиса ОМС) у родителей.

Основной исход исследования

Влияние факторов социального риска на контроль диабета оценивалось по общепринятому показателю — уровню HbA_{1c} в начале исследования. В качестве приемлемой метаболической компенсации СД оценивался уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$, являющегося, согласно современным представлениям, целевым для большинства детей и подростков с СД1 [7].

Всего в исследовании приняли участие 325 респондентов: 252 респондента, дети которых имели длительность диабета больше 1 года, и 73 респондента с длительностью диабета у ребенка менее 1 года. Они составили отдельную дополнительную группу для оценки распространенности и идентификации факторов СР уже в дебюте заболевания.

В изучаемой общей когорте семей матери составили 95%, отцы — 5%. Доля мальчиков — 55%, девочек — 45%. Дошкольники (0–6 лет) — 37%, младшие и средние школьники (7–14 лет) — 55%, подростки (15–18 лет) — 8%.

Порядок проведения исследования

Детский эндокринолог направляет мать/отца/опекуна ребенка с СД1 на скрининг социальных факторов риска к социальному работнику больницы или педиатру отделения медико-социальной помощи детской поликлиники. Социальный работник стационара или сотрудник отделения медико-социальной помощи поликлиники

проводит опрос родителя/опекуна с использованием анкеты, заполняет исследовательскую форму, помогает заполнить бланк заявления для обращения за социальной помощью, если выявлены факторы, требующие социального обслуживания.

Статистический анализ результатов

Для определения достоверности различий в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни, в трех и более независимых выборках — H-критерий Краскела-Уоллиса. Для определения статистической взаимосвязи между воздействием социального фактора риска и уровнем метаболического контроля СД1 использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Критический уровень значимости различий принимался $<0,05$.

Основные объекты (участники) исследования

Основную группу составили 252 респондента с длительностью СД1 у детей больше 1 года, разделенных на 2 группы в зависимости от степени метаболического контроля.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень HbA_{1c} у детей на момент первичного опроса составил $9,0 \pm 2,2\%$ (5,3–17,0%). Уровень HbA_{1c} имел тенденцию к нарастанию при увеличении стажа заболевания: $8,7 \pm 1,8\%$ — $9,2 \pm 2,3\%$ — $9,5 \pm 2,3\%$ при стаже 1–3 года, 3–7 лет, 7 лет и более соответственно (U-критерий Краскела-Уоллиса, $p < 0,01$). Вероятно, в это нарастание уровня HbA_{1c} вносит свой вклад и возраст пациентов со всеми психологическими и гормонально-метаболическими проблемами пубертатного периода, ухудшающими метаболический контроль.

В ходе исследования выявлена распространенность факторов социального риска, указанных респондентами (в порядке убывания частоты упоминания).

1. Низкий уровень образования у родителей (отсутствие высшего образования) — 113 респондентов (45%).
2. Отсутствие постоянной работы — 111 респондентов (44%).
3. Одинокое воспитание ребенка — 98 респондентов (39%).
4. Отсутствие поддержки со стороны близких — 95 респондентов (38%).
5. Доход ниже прожиточного минимума на 1 члена семьи — 61 респондент (24%).
6. Многодетная семья (трое и более детей/или двое детей и беременность) — 46 респондентов (18%).
7. Нерегулярное наблюдение у эндокринолога — 20 респондентов (8%).
8. Наличие серьезного материального ущерба — 19 респондентов (7,5%).
9. Насилие в семье — 14 респондентов (5,5%).
10. Отсутствие оформленной инвалидности у ребенка с СД1 в возрасте до 14 лет — 12 респондентов (5%).
11. Наличие серьезного заболевания/инвалидности у родителя — 11 респондентов (4%).
12. Наличие зависимости у одного из членов семьи — 8 респондентов (3%).

13. Пребывание в местах лишения свободы одного из родителей — 5 респондентов (2%).
14. Трудности с пониманием русского языка — 4 респондента (1,6%).
15. Неудовлетворительные жилищные условия — 3 респондента (1%).
16. Отсутствие документов (паспорта/полиса ОМС) — 3 респондента (1%).
17. Отсутствие гражданства РФ — 1 респондент ($<1\%$).

С помощью критерия χ^2 Пирсона подтверждена статистическая взаимосвязь между воздействием социальных факторов риска и отсутствием приемлемого уровня метаболического контроля СД1 ($HbA_{1c} < 7,5\%$), а именно: низкий доход, отсутствие высшего образования и одинокое воспитание ребенка ($p < 0,05$). Однако для каждого из трех факторов ϕ -коэффициент равен 0,19, 0,19 и 0,16 соответственно, что означает достаточно слабую силу связи ($0,11 < \phi < 0,20$).

Произведено сравнение уровня HbA_{1c} у детей в зависимости от воздействия того или иного фактора из шести наиболее распространенных (U-критерий Манна-Уитни).

Выявлено достоверное отличие среднего уровня HbA_{1c} в группе матерей с высшим образованием ($n=138$) и матерей без высшего образования ($n=113$) — $8,4 \pm 1,8\%$ против $9,7 \pm 2,3\%$ соответственно ($p < 0,05$), у детей в группе замужних ($n=154$) и незамужних матерей ($n=98$) — $8,6 \pm 2,1\%$ и $9,7 \pm 2,3\%$ соответственно ($p < 0,05$), у детей из семей с доходом ниже прожиточного минимума ($n=61$) и из семей с доходом, равным или выше прожиточного минимума ($n=187$) на одного члена семьи ($8,7 \pm 2,1\%$ и $10,1 \pm 2,4\%$ соответственно, $p < 0,05$). (В единичных случаях ответы в анкетах на те или иные вопросы отсутствовали, что видно при суммировании количества ответов.)

Не выявлено достоверного влияния на средний уровень HbA_{1c} факта наличия или отсутствия постоянной работы у родителя, наличия или отсутствия у семьи поддержки близких, а также многодетности. Тем не менее с увеличением количества детей в семье средний уровень HbA_{1c} повышается с $8,7 \pm 2,1\%$ (один ребенок) ($n=84$) до $9,6 \pm 2,6\%$ (трое и более детей) ($n=46$) ($p < 0,05$). С увеличением количества воздействующих факторов ухудшается метаболический контроль СД1, что подтверждается при сравнении четырех групп с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, при $p < 0,01$ (табл. 1).

Следующим этапом был сравнительный анализ группы пациентов с длительностью СД1 больше 1 года в зависимости от степени метаболической компенсации.

Группа 1 (с недостаточным метаболическим контролем — уровень $HbA_{1c} \geq 7,5\%$)

В данную группу вошли 195 человек. Средний уровень HbA_{1c} на момент первого опроса составил $9,8 \pm 2,0\%$ (в диапазоне 7,5–17,0%). Достоверная разница в среднем уровне HbA_{1c} с помощью критерия χ^2 Пирсона подтверждена статистической взаимосвязью между воздействием социальных факторов риска и отсутствием достаточного метаболического контроля СД1 ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), а именно: низкий доход, отсутствие высшего образования и одинокое воспитание ребенка

Таблица 1. Средний уровень HbA_{1c} в зависимости от количества воздействующих факторов социального риска

Количество факторов	Количество респондентов (чел.)	Доля респондентов (%)	Средний уровень HbA _{1c} (%)
0–1	87	34	8,0 (±1,6)
2–3	98	39	9,0 (±2,2)
4–5	51	20	10,2 (±2,2)
6 и более	16	7	11,0 (±2,8)
ВСЕГО	252	100	

($p<0,05$). Хотя для каждого из трех факторов ϕ -коэффициент оказался равен 0,19, 0,19 и 0,16 соответственно, что также означает слабую силу связи ($0,11<\phi<0,20$).

Произведено сравнение уровня HbA_{1c} у детей в зависимости от воздействия того или иного фактора из шести наиболее распространенных (U-критерий Манна-Уитни). Выявлено достоверное отличие среднего уровня HbA_{1c} в группе матерей с высшим образованием ($n=138$) и матерей без высшего образования ($n=113$) — $8,4\pm1,8\%$ против $9,7\pm2,3\%$ соответственно ($p<0,05$), у детей в группе замужних ($n=154$) и незамужних матерей ($n=98$) — $8,6\pm2,1\%$ и $9,7\pm2,3\%$ соответственно ($p<0,05$), у детей из семей с доходом ниже прожиточного минимума ($n=61$) и из семей с доходом, равным или выше прожиточного минимума ($n=187$) на одного члена семьи ($8,7\pm2,1\%$ и $10,1\pm2,4\%$ соответственно, $p<0,05$).

Не выявлено достоверного влияния на средний уровень HbA_{1c} факта наличия или отсутствия постоянной работы у родителя, наличия или отсутствия у семьи поддержки близких, а также многодетности. Однако с увеличением количества детей в семье средний уровень HbA_{1c} повышается с $8,7\pm2,1\%$ (один ребенок) ($n=84$) до $9,6\pm2,6\%$ (трое и более детей) ($n=46$), и это различие становится статистически значимо ($p<0,05$).

С увеличением количества воздействующих факторов ухудшается метаболический контроль СД1, что подтверждается при сравнении четырех групп с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса ($p<0,01$) (табл. 2).

Кроме того, обнаружена разница в уровне HbA_{1c} при сравнении группы со стажем диабета 1–3 года ($9,3\pm1,5\%$) и со стажем больше 3 лет (и $9,9\pm2,1\%$) ($p<0,05$). Также достоверная разница между уровнями HbA_{1c} у детей до 15 лет и у подростков 15–18 лет: $9,5\pm1,8\%$ и $10,5\pm2,3\%$ соответственно ($p<0,05$).

Группа 2 с метаболическим контролем в пределах целевого уровня

Всего в исследование вошли 60 семей, которым удается хорошо контролировать заболевание у ребенка. Распределение по половой принадлежности равномерное: мальчиков и девочек — по 50%. По возрастной структуре: дошкольники (0–6 лет) составили 22%, школьники (7–14 лет) — 63%, подростки (15–18 лет) — 15%. Таким образом, группа с приемлемой компенсацией углеводного обмена с большей частотой представлена младшим и средним школьным возрастом. Частота подростков в группе с недостаточным метаболическим контролем явно преобладает (28% против 15%), что соответствует известной тенденции к худшей компенсации СД у подростков.

Средний уровень HbA_{1c} на момент первого опроса составил $6,6\pm0,6\%$ (в диапазоне от 5,3 до 7,3%). В отличие от группы с неудовлетворительным метаболическим контролем, не обнаружено существенной разницы ($p<0,05$) в среднем уровне HbA_{1c} у детей до 15 лет и подростков в возрасте 15–18 лет (он составил $6,6\pm0,6\%$ и $6,6\pm0,7\%$ соответственно), а также с разным стажем заболевания (в группе со стажем заболевания от 1 года до 3 лет средний уровень HbA_{1c} составил $6,5\pm0,6\%$, в группе со стажем заболевания от 3 лет и более — $6,7\pm0,5\%$).

С увеличением количества воздействующих факторов ухудшается метаболический контроль СД1 с повышением уровня HbA_{1c} от $8,8\pm1,2\%$ до $11,2\pm2,7\%$, что подтверждается при сравнении четырех групп с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, при $p<0,01$ (табл. 2).

Данные показывают, что доля семей, которые указали лишь один социальный фактор риска или ни одного, значительно выше в группе семей с целевым показателем гликированного гемоглобина, чем в группе семей с плохим контролем СД1: 53% против 29% соответственно.

Таблица 2. Средний уровень HbA_{1c} в зависимости от количества воздействующих факторов социального риска в группе с недостаточным метаболическим контролем

Количество факторов	Количество респондентов (чел.)	Доля респондентов (%)	Средний уровень HbA _{1c} (%)
0–1	55	29	8,8 (±1,2)
2–3	75	38	9,7 (±2,0)
4–5	49	25	10,4 (±2,1)
6 и более	16	8	11,2 (±2,7)
ВСЕГО	195	100	

Таблица 3. Распределение семей в группах с целевым и более высоким нецелевым (в среднем 9,9±2,1%) значением HbA_{1c} по количеству факторов социального риска, воздействующих на семью

Кол-во факторов	В группе с уровнем HbA _{1c} ниже 7,5% (%), (n=60)			В группе с уровнем HbA _{1c} ≥7,5% (%), (n=195)		
	Кол-во респ-в (чел.)	Доля респ-в (%)	Средний уровень HbA _{1c} (%)	Кол-во респ-в (чел.)	Доля респ-в (%)	Средний уровень HbA _{1c} (%)
0–1	32	53	6,5 (±0,6)	54	29	8,8 (±1,2)
2–3	24	40	6,7 (±0,5)	75	38	9,7 (±2,0)
4–5	3	5	6,8 (±0,4)	49	25	10,4 (±2,1)
6 и более	1	2	7,3	17	8	11,2 (±2,7)
ВСЕГО	60	100		195	100	

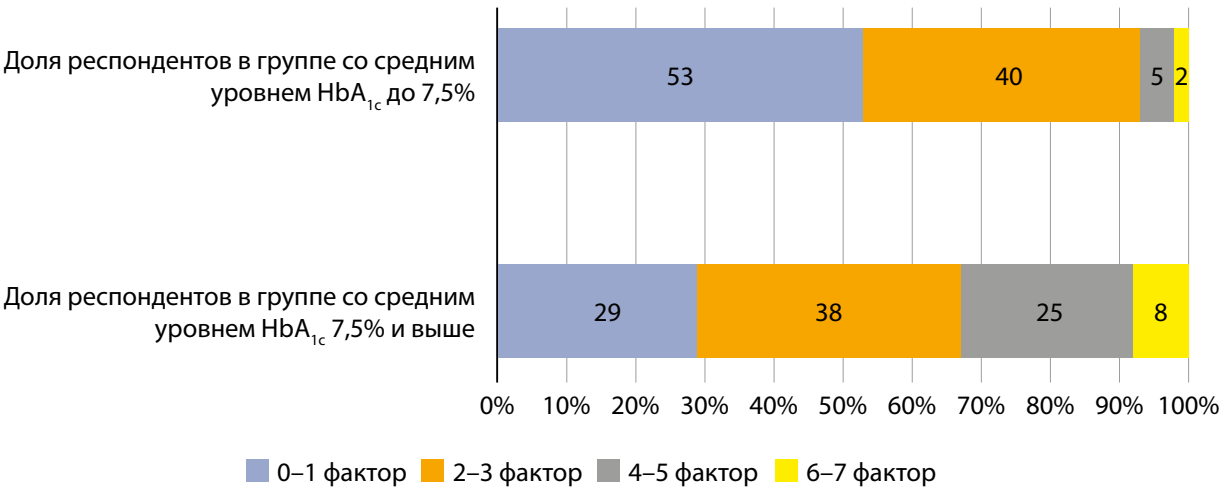


Рисунок 1. Количество факторов социального риска в семьях с удовлетворительной и недостаточной компенсацией сахарного диабета.

Треть семей (33%), в которых дети демонстрируют высокие показатели HbA_{1c}, отметили 4 и более факторов социального риска, которым они подвергаются, в то время как в группе семей с целевым показателем таких всего 7% (табл. 3).

Представленные данные иллюстрирует рис. 1.

Таким образом, мы видим, что в группе с плохим метаболическим контролем существенно выше доля семей, имеющих 4–6 и более факторов социального риска.

При этом наблюдалась однонаправленная тенденция к более низкой распространенности факторов социального риска в группе с целевым показателем HbA_{1c}, чем в семьях с неудовлетворительным контролем заболевания у ребенка (табл. 4).

Более низкие частоты представленных факторов социального риска в группе с целевым показателем HbA_{1c} по сравнению с группой неудовлетворительной компенсацией не требовали дополнительной статистической обработки для доказательства их отличия.

Таблица 4. Распространенность факторов социального риска в группах с различным уровнем HbA_{1c}

Фактор социального риска	Доля респондентов в семьях, имеющих детей с длительностью СД1 год и более (%)	
	В группе с уровнем HbA _{1c} 7,5% и выше (%), (n=192)	В группе с уровнем HbA _{1c} ниже 7,5% (%), (n=60)
Отсутствие высшего образования*	50	28
Отсутствие постоянной работы	47	33
Одинокое воспитание ребенка*	45	25
Отсутствие поддержки	41	28
Низкий доход*	29	10
Многодетность	19	17

* — факторы социального риска, достоверно ухудшающие контроль СД1.

Группа 3, состоящая из респондентов, имеющих детей с длительностью СД1 менее 1 года

Данная группа была выделена и проанализирована отдельно, учитывая, что первый год после манифестации СД1 — самый сложный для всех членов семьи. Помимо психологического стресса, родителям необходимо быстро воспринять большой объем информации и освоить новые навыки для грамотного контроля заболевания. Наличие дополнительных факторов социального риска существенно затрудняет этот процесс, лишая членов семьи необходимых ресурсов. Именно в первые месяцы после установления диагноза любая, даже самая благополучная семья, нуждается в поддержке (включая психологическую); и чем больше социальных проблем накопилось к этому периоду, тем более комплексной и мощной должна быть эта поддержка.

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 73 семьи. Дошкольники (0–6 лет) — 37%, младшие и средние школьники (7–14 лет) — 55%, подростки (15–18 лет) — 8%.

Основные результаты

Средний уровень HbA_{1c} составил 9,3% при разбросе показателей от 4,9% до 15,1%, что, очевидно, обусловлено тем, что часть детей к моменту включения в исследование имела длительность заболевания 1–2 мес., когда HbA_{1c} после начала инсулинотерапии еще не успел снизиться.

В пятерку самых распространенных факторов социального риска вошли следующие:

- отсутствие высшего образования — 35 респондентов (48%);
- одинокое воспитание ребенка — 28 респондентов (38%);
- отсутствие поддержки со стороны близких — 27 респондентов (37%);
- отсутствие постоянной работы — 26 респондентов (36%);
- доход ниже прожиточного минимума — 25 респондентов (34%).

Как видно из результатов, перечень факторов социального риска практически совпадает по составу и распространенности с таковым в общей выборке пациентов. Имеется тенденция к большей распространенности такого фактора, как отсутствие постоянной работы, что объяснимо оставлением работы многими мамами в первый год заболевания ребенка, а также снижением дохода семьи. Именно в этот сложный для семьи период начала СД у ребенка социальные службы могут помочь нивелировать риски для семьи попасть со временем в число семей в «трудной жизненной ситуации».

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение целевых показателей углеводного обмена в детском, а особенно в подростковом возрасте, остается наиболее сложной задачей, что обусловлено, в том числе, влиянием на эффективность лечения различных психосоциальных факторов. Полученные в ходе исследования данные совпадают со многими результатами исследований о негативном влиянии социальных проблем

на контроль заболевания, проведенных ранее в России и в других странах.

Так, исследование по сравнению уровня метаболического контроля СД1 у детей, воспитывающихся в полных семьях и в семьях с одинокой матерью, проведенное в США, показало худший контроль во второй группе [8]. Одинокие матери имели более низкий социально-экономический статус, образование и доход, более высокий уровень стресса и семейных конфликтов, более низкий уровень самооценки и привязанности к ребенку. Дети одиноких матерей реже посещали клинику для регулярных осмотров, но чаще госпитализировались.

Аналогичные данные о лучших показателях гликированного гемоглобина у детей в семьях, где родители были женаты, чем у детей одиноких, разведенных или живущих раздельно родителей, получены в исследованиях, проведенных в США и Аргентине [9, 10].

По данным турецких исследователей [11, 12], успешность контроля диабета коррелирует с регулярными посещениями эндокринолога, молодым возрастом матери, высоким уровнем образования родителей, меньшим количеством детей в семье. В то время как недостаточный контроль диабета связан с длительностью заболевания (более 5 лет), стесненными жилищными условиями, нерегулярными визитами к врачу, манифестацией диабета в подростковом возрасте.

К тем же выводам пришли исследователи из Италии [13], которые доказали связь плохого контроля диабета с низким уровнем образования родителей и низким 4-факторным индексом социально-экономического статуса (Hollingshead Four-Factor Index of Socio-Economic Status – SES), который отражает семейное положение, занятость, уровень образования и престижность профессии.

Многие исследования подчеркивают весомую роль отношений внутри семьи — стиль воспитания, наличие доверительных отношений, умение разрешать конфликты в конструктивном русле. Особенно это важно в период, когда ребенок становится подростком, поскольку сам по себе подростковый возраст с присущими ему трудностями является фактором риска ухудшения контроля диабета.

Следует отметить, что в России крайне мало исследований влияния определенных социальных факторов на контроль диабета у детей. Большинство работ носит характер описания социально-экономических условий, в которых живут семьи с ребенком, страдающим СД1, например, исследование, проведенное в Смоленской области [14].

В 2008 г. в г. Красноярске было проведено исследование семей с детьми с СД1 с целью разработки мероприятий по улучшению медико-социальной помощи этим детям [15]. Для изучения характеристик семей использовалась анкета, позволяющая выявить степень социального благополучия семьи. На основании полученных данных была проведена типизация семей по социальному состоянию с помощью методики А.А. Модестова, О.М. Новикова и др. [16] по «Шкале критериев и оценки социального состояния семьи». В шкалу критериев и оценки социального состояния семьи включены факторы, которые, действуя на каждого члена семьи в отдельности, оказывают комплексное влияние на всю семью. По сумме набранных

баллов определялась категория семьи по социальному состоянию: благополучная — 0 баллов; состояние социального риска — 1–10; неблагополучная — 11 и выше. При типизации семей по социальному состоянию 74% обследуемых относились к группе социального риска, 25% — социально неблагополучным. Исследование показало, что в социально неблагополучных семьях управление сахарным диабетом у ребенка хуже, чем в семьях из группы социального риска. Было также установлено, что в группе детей из социально неблагополучных семей количество осложнений диабета (полинейропатия, нефропатия, хайропатия, катаракта, ретинопатия) было достоверно выше, чем у детей из семей, относящихся к группе социального риска [17]. При этом отмечалось слабое участие семьи в реализации реабилитационных мероприятий у ребенка: 30% детей нерегулярно наблюдается у эндокринолога, 23% родителей не выполняли рекомендации врачей, 24% родителей не владели навыками коррекции инсулинотерапии и не стремились их получить, 33% семей не обращались в органы социальной защиты, хотя нуждались в данной помощи.

Исследование, проведенное в 2014 г. рамках программы «Альфа-Эндо» в 6 регионах России, подтвердило зависимость уровня гликированного гемоглобина при полной обеспеченности детей инсулином от следующих двух важнейших медицинских факторов: 1) от частоты ежегодного посещения детского эндокринолога (не менее 1 раза в 3 месяца); 2) от ежедневного измерения уровня глюкозы с частотой 4 раза в день и более [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на общность социальных факторов, оказывающих свое негативное влияние на ситуацию в семьях, попавших в трудную жизненную ситуацию, значение и вклад их в популяциях с разным укладом и экономическим уровнем может значительно различаться. В данном исследовании нами выделены наиболее важные факторы СР для больных СД1 в нашей стране. В первую очередь, отсутствие высшего образования, одинокое воспитание ребенка, отсутствие поддержки со стороны близких, отсутствие постоянной работы и доход ниже прожиточного минимума, а также сочетание нескольких факторов СР.

Следует иметь в виду, что далеко не всегда наличие социального неблагополучия становится очевидным. Нередко с семейными и социальными проблемами пациентов с СД1 лучше ознакомлен участковый педиатр, и тогда именно он может направлять мать/отца/опекуна ребенка с СД1 на скрининг социальных факторов риска к социальному работнику больницы или педиатру отделения медико-социальной помощи детской поликлиники. Эндокринологом наиболее пристальное внимание, помимо информации о наличии социальных проблем, должно быть уделено пациентам с хронической декомпенсацией диабета. Повышенного внимания требуют также семьи с недавно диагностированным СД1, с появлением которого семья чаще всего сталкивается с множеством проблем, включая психосоциальные. Таким образом, дети с хронической декомпенсацией и с впервые выявленным диабетом также должны направляться эндокринологом на скрининг факторов СР к социальным работникам.

По рекомендациям ISPAD [7], «команда специалистов, занимающаяся пациентом с сахарным диабетом, должна быть обучена распознаванию, выявлению факторов социального риска у данного пациента и информировать об этом органы соцзащиты. В разделе «Порядок проведения исследования» нами даны четкие рекомендации по логистике исследований и инициации участия органов соцзащиты в обеспечении индивидуально ориентированной помощи. Определение факторов социального риска в семьях детей с СД1, оценка их распространенности в России, анализ связи данных факторов со степенью метаболического контроля должны способствовать оптимизации помощи таким семьям не только со стороны педиатров-эндокринологов, участковых педиатров, но и социальных служб (социальные работники больницы или педиатры отделения медико-социальной помощи детской поликлиники). Органы соцзащиты должны быть ознакомлены с особенностями СД1 у детей и подростков с точки зрения требуемой при диабете помощи, а также с последствиями в отношении здоровья ребенка в случае несвоевременной или недостаточной их помощи. Итогом такой совместной работы должна стать организация в регионах мероприятий, направленных на выявление пациентов, имеющих факторы социального риска, и направление их в отделения медико-социальной помощи для реабилитации семьи и выведения ее из кризисного состояния. В описанном недавно наблюдении развития синдрома Мориака, редкого в последнее время, с множественными осложнениями, у пациента 21 года авторы связали это с наличием в течение длительного времени неблагоприятных социально-материальных условий в семье [18].

Выявление факторов риска и оказание социальной помощи семьям, имеющим детей с СД1, является одной из первостепенных задач социальных служб. Нивелирование воздействия одного или нескольких факторов риска должно не только способствовать повышению социального статуса семьи, но и улучшению степени метаболического контроля СД1 у детей. В методическом пособии «Медико-социальная помощь семьям детей с сахарным диабетом первого типа» представлены основные меры поддержки, предусмотренные правительством Москвы для детей-инвалидов, а также семей, попавших в трудную жизненную ситуацию [19].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке Благотворительного фонда «Культура благотворительности».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Кураева Т.Л. — участие в организации и планировании исследования, написание статьи; Карпушкина А.В. — научное руководство, организация, разработка идеи, планирование и разработка дизайна исследования; Андрианова Е.А. — участие в планировании исследования и написании статьи; Валькляв И.М., Яковлева Т.В., Сечко Е.А. — анализ и статистическая обработка полученных данных, написание отчета организация исследования; Емельянов А.О. — подготовка статьи к печати; Безрукова Ж.Г., Гирш Я.В., Гунбина И.В. — участие

в организации и проведении исследования; Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность остальным участникам исследования, без кропотливой работы которых данное исследование было бы невозможно: Мальцева А.В., Стари-

лова Е.Н., Мельникова Н.Ю., Мареева Е.В., Паличева Т.В., Прокопчук С.П., Мец Т.В., Попова М.М., Верховых Е.В., Бровко Т.С., Лапина Ю.Ю., Синякова Е.В., Долгова Ю.М., Козаренко В.Г., Тимиршина Л.К. Кухарева Е.В., Никандрова М.Н., Лукогорская Ю.В., Боднар Е.В., Ташкова А.Н. Кривоносова М.А., Нефедова А.А., Злобина Т.В., Булаева М.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392–402 [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392–402 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
2. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. — М.: «Геотар-Медицина», 1999. — 376 с.
3. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Дивисенко С.И. и др. Психологические эффекты достижения компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 66–76. [Motovilina OG, Shishkova YuA, Divisenko SI, et al. Psychological aspects of glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2010;13(1):66–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6019>
4. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Суркова Е.В. Рациональный и эмоциональные компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием // *Сахарный диабет*. — 2014. — №3. — С. 60–69. [Motovilina OG, Shishkova YuA, Surkova EV. Rational and emotional components of attitude to the disease in patients with type 1 diabetes: relationship with psychological well-being. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):60–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014360-69>
5. Отчет об основных результатах исследования потребностей пациентов с сахарным диабетом первого типа и системы здравоохранения для улучшения качества медико-социальной помощи детям с эндокринными заболеваниями. Фонд КАФ. 2014 [Otchet ob osnovnykh rezul'tatakh issledovaniya potrebnosti patsientov s sakharnym diabetom pervogo tipa i sistemy zdavookhraneniya dlya uluchsheniya kachestva mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam s endokrinnymi zabolevaniyami. Fond KAF. 2014 (In Russ.)]
6. Tahirovich H, Toromanovich A. Glycemic control in diabetes children: role of mother's knowledge and socioeconomic status. *European Journal of Pediatric*. 2010;169:8
7. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Sakharnyi diabet u detei i podrostkov: konsensus ISPAD po klinicheskoi praktike: 2014 god. Translated by V. A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
8. Thompson SJ, Auslander WF, White NH. Comparison of Single-Mother and Two-Parent Families on Metabolic Control of Children With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):234–238. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.234>
9. Urbach SL, LaFranchi S, Lambert L, Lapidus JA, Daneman D, Becker TM. Predictors of glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(2):69–74. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2005.00104.x>
10. Araujo MB, Mazza CS. Assessment of risk factors of poor metabolic control in type 1 diabetic children assisted in a public hospital in Argentina. *Pediatr Diabetes*. 2008. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00388.x>
11. Demirel F, Tepe D, Esen I, Buber N, Boztepe H. Individual and familial factors associated with metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Int*. 2013;55(6):710–713. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.12183>
12. Çakir S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Factors influencing glycemic control in children with type 1 diabetes | Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolü etkileyen faktörler. *Guncel Pediatr*. 2010
13. Gesuita R, Skrami E, Bonfanti R, et al. The role of socio-economic and clinical factors on HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicentre survey. *Pediatr Diabetes*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12378>
14. Алимова И.Л., Крикова А.В. и др. Медико-социальная характеристика семей, воспитывающих детей, больных сахарным диабетом 1 типа // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2017. — Т. 61. — №2. — С. 83–87. [Alimova IL, Krikova AV, Leonova KD, et al. The medical social characteristics of families brining up children with diabetes mellitus type I. *Health care of the Russian Federation*. 2017;61(2):83–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-83-87>
15. Лысенко И.Г. Научное обоснование путей улучшения медико-социальной помощи детям, больным сахарным диабетом 1 типа (на примере г. Красноярск): Дисс. ... канд.мед. наук. — Красноярск; 2008. [Lysenko I.G. Nauchnoe obosnovanie putei uluchsheniya mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam, bol'nym sakharnym diabetom 1 tipa (na primere g. Krasnoyarska). [dissertation] Krasnoyarsk; 2008. (In Russ.)] Доступно по: [https://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-putei-uluchsheniya-mediko-sotsialnoi-pomoshchi-detyam-bolnym-sakharnym-](https://www.dissercat.com/content/nauchnoe-obosnovanie-putei-uluchsheniya-mediko-sotsialnoi-pomoshchi-detyam-bolnym-sakharnym-1-tipa)
16. Артюхов И.П., Капитонов В.Ф., Модестов А.А. и др. Семейная медицина. Социально-гигиенические проблемы. — Новосибирск: Наука, 2005
17. Лысенко И.Г. Социальное состояние семьи и степень управления сахарным диабетом 1 типа у детей // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2008. — Т. 50. — №2 стр 66–68
18. Суровцева А.Ю., Хардикова Е.М., Степченко М.А. Особенности течения сахарного диабета 1 типа в условиях хронической инсулиновой недостаточности // Медицинский вестник Юга России. — 2021. — Т. 12. — №2. — С. 100–104. [Surovtseva AY, Khardikova EM, Stepchenko MA. Type 1 diabetes mellitus in chronic insulin deficiency conditions. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):100–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-100-104>
19. Андрианова Е.А., Майоров А.Ю., Петеркова В.А. и др. Медико-социальная помощь семьям детей с сахарным диабетом первого типа / Методическое пособие. Сайт программы <http://alfa-endo.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Емельянов Андрей Олегович, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; адрес: Россия, 117092, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova str., 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; e-library SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н. [Tamara L. Kuraeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; e-Library SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Карпушкина Анна Викторовна, д.м.н. [Anna V. Karpushkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9913-7629>; e-Library SPIN: 2925-2033; e-mail: akarpushkina@cafrussia.ru

Андрианова Екатерина Андреевна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru

Валькова Инна Михайловна [Inna M. Valkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1663-8208>;

eLibrary SPIN: 3927-0783; e-mail: ivalkova@givingculture.ru

Яковлева Татьяна Владимировна [Tatyana V. Yakovleva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9057-0901>;

eLibrary SPIN: 1184-9500; e-mail: tyakovleva@givingculture.ru

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>;

e-library SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Безрукова Жанна Германовна [Zhanna G. Bezrukova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6082-8676>;

SPIN-код: 4773-7522; e-mail: bezrukov@vologda.ru

Храмова Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Khramova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>;

e-Library SPIN: 2462-3440; e-mail: doctor.khramova@gmail.com

Гирш Яна Владимировна, д.м.н. [Yana V. Girsh]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>; SPIN-код: 6683-8810;

e-mail: yanaef@yandex.ru

Гунбина Ирина Владимировна [Irina V. Gunbina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-1555>; SPIN-код: 9218-1530;

e-mail: ggunbin@inbox.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD,

Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-library SPIN: 4009-2463;

e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Кураева Т.Л., Карпушкина А.В., Андрианова Е.А., Валькова И.М., Яковлева Т.В., Емельянов А.О., Сечко Е.А., Безрукова Ж.Г., Храмова Е.Б., Гирш Я.В., Гунбина И.В., Петеркова В.А. Распространенность факторов социального риска у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в России, их связь с недостаточным метаболическим контролем // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 401-410. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12939>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuraeva TL, Karpushkina AV, Andrianova EA, Valkova IM, Yakovleva TV, Emelyanov AO, Sechko EA, Bezrukova ZG, Khramova EB, Girsh YV, Gunbina IV, Peterkova VA. The link between social risks factors with insufficient metabolic control and onset of T1D in children and adolescents in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):401-410. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12939>

ЭКСПРЕССИОННЫЕ МАРКЕРЫ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ ГЛЮКОЗНОГО МЕТАБОЛИЗМА В БАЗАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ И ПОСЛЕ ПРИЕМА ПИЩИ



© П.А. Махновский^{1*}, Н.С. Курочкина¹, Т.Ф. Вепхадзе¹, А.О. Томилова², Е.М. Леднев¹, М.В. Шестакова², Д.В. Попов¹

¹ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем, Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ВВЕДЕНИЕ. Скелетные мышцы играют ключевую роль в углеводном метаболизме организма. Дисрегуляция инсулин-зависимого захвата глюкозы в скелетной мускулатуре нарушает обмен углеводов в организме и может приводить к развитию ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ. Выявить экспрессионные маркеры (гены) скелетной мышцы человека, ассоциированные с нарушениями глюкозного метаболизма в базальном состоянии и после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие три группы по 8 человек: здоровые добровольцы, пациенты с ожирением без и с СД2. Пробы венозной крови брали утром натощак (09:00) и через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин и 180 мин после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела (6 ккал/кг). Биопсические пробы из *m. vastus lateralis* брали до и через 1 ч после приема пищи для оценки экспрессии генов (РНК-секвенирование) и поиска генов, коррелирующих с маркерами нарушения глюкозного метаболизма в базальном состоянии и после приема пищи.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для 75 генов была найдена сильная корреляция ($|p| > 0,7$ и $p < 0,001$) между их экспрессией и уровнем инсулина, С-пептида, глюкозы или гликированного гемоглобина в базальном и/или постпрандиальном состоянии. Экспрессия 17 из этих генов имела выраженные отличия ($> 1,5$ раза) между здоровыми людьми и пациентами либо выраженные изменения в ответ на прием пищи. Для них можно отметить такие гены, роль которых в нарушении метаболизма глюкозы уже была показана ранее (*FSTL1*, *SMOC1*, *GPCPD1*), а также другие — которые перспективны для дальнейшего изучения механизмов возникновения инсулиновой резистентности в скелетной мышце.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Были выявлены экспрессионные маркеры скелетной мышцы, являющиеся перспективными кандидатами для будущих целевых исследований, направленных на изучение механизмов возникновения инсулинорезистентности и поиск потенциальных терапевтических мишеней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; экспрессия генов; скелетная мышца; инсулин; корреляционный анализ; ожирение.

EXPRESSION MARKERS OF HUMAN SKELETAL MUSCLE ASSOCIATED WITH DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM IN THE BASAL AND POSTPRANDIAL STATE

© Pavel A. Makhnovskii^{1*}, Nadia S. Kurochkina¹, Tatiana F. Vepkhvadze¹, Alina O. Tomilova², Egor M. Lednev¹, Marina V. Shestakova², Daniil V. Popov¹

¹Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Skeletal muscles play a key role in the organism's carbohydrate metabolism. Dysregulation of insulin-dependent glucose uptake in skeletal muscle disrupts carbohydrate metabolism in the organism and can lead to the development of obesity and type 2 diabetes.

AIM. To identify expression markers (genes) of human skeletal muscle associated with disorders of glucose metabolism in the basal state and after a mixed meal normalized for body mass.

MATERIALS AND METHODS. The study involved three groups of 8 people: healthy volunteers, obese patients without and with type 2 diabetes. Venous blood samples were taken in the morning (09:00) after an overnight fast and 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, and 180 min after ingestion of a mixed meal normalized by body mass (6 kcal/kg). Biopsy samples from *m. vastus lateralis* was taken before and 1 h after a meal to assess gene expression (RNA sequencing) and search for genes correlating with markers of impaired glucose metabolism in the basal and postprandial state.

RESULTS. Strong correlations ($|p| > 0.7$ and $p < 0.001$) between the gene expression and the level of insulin, C-peptide, glucose or glycated hemoglobin in the basal and/or postprandial state was found for 75 genes. Of these, 17 genes had marked differences (> 1.5 -fold) in expression between healthy people and patients, or differences in expression changes in response to a meal. We can note genes whose role in impaired glucose metabolism has already been shown earlier (*FSTL1*, *SMOC1*, *GPCPD1*), as well as a number of other genes that are promising for further study of the mechanisms of insulin resistance in skeletal muscle.



CONCLUSION. Skeletal muscle expression markers were identified as promising candidates for future targeted studies aimed at studying the mechanisms of insulin resistance and searching for potential therapeutic targets.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; gene expression; skeletal muscle; insulin; correlation analysis; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — одна из основных причин развития социально-значимых хронических метаболических заболеваний, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа (СД2). В России численность пациентов с СД2 растет и сегодня составляет около 3% населения [1]. Скелетные мышцы играют ключевую роль в углеводном обмене организма, так как даже в состоянии покоя их вклад в инсулин-зависимое потребление глюкозы составляет более 80% [2]. Это означает, что дисрегуляция инсулин-зависимого захвата глюкозы скелетной мускулатурой нарушает углеводный метаболизм в организме и может приводить к развитию ожирения и СД2.

Инсулинорезистентность скелетных мышц связывают главным образом с нарушением инсулин-зависимой сигнализации, регулирующей транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 и постпрандиальный захват глюкозы из кровотока. Однако оказалось, что при ожирении и СД2 в скелетных мышцах в базальном состоянии (натощак) наблюдаются выраженные изменения в фосфорилировании множества сигнальных молекул, не входящих в канонический инсулиновый сигнальный каскад, а также ряда транскрипционных факторов [3], что хорошо согласуется с изменением транскрипционного профиля мышц пациентов [4–6]. Эти изменения могут быть вызваны изменением содержания инсулина, других гормонов и метаболитов в крови в базальном состоянии, а также чувствительности скелетных мышц к ним. Действительно, в ряде исследований были найдены значимые корреляции экспрессии генов в скелетной мышце натощак с уровнем инсулина в крови и некоторыми маркерами метаболических нарушений. Так, исследование транскриптома скелетных мышц людей с различным индексом массы тела выявило 180 значимых корреляций экспрессии генов с индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR), включающих в том числе некоторые регуляторы липидного метаболизма и сигнального пути АКТ-mTOR, регулирующего синтез и протеолиз белков, экспрессию генов и т.д. [7]. Помимо этого, метаанализ транскриптомных данных показал, что экспрессия гена инсулинового рецептора (*INSR*) и его субстрата (*IRS2*) отрицательно коррелируют с уровнем инсулина натощак в скелетной мышце людей с разным уровнем инсулиновой чувствительности [8].

С другой стороны, изменение базальной экспрессии генов скелетной мышцы может регулироваться изменением содержания инсулина и других веществ, вызываемыми регулярными приемами пищи. Действительно, в нескольких исследованиях было показано, что увеличение содержания инсулина в крови во время клэмп-теста (до 100 мЕд/л или ~0,6 нМ) через 3–4 ч изменяет экспрессию нескольких сотен генов в скелетной мышце здоровых людей [9, 10]. Кроме этого, уже были найдены значимые ассоциации экспрессии генов в мышечной и жировой ткани с показателями обмена углеводов при стимуляции инсулином (клэмп-тест) [11]. Однако нужно

заметить, что у здоровых людей, пациентов с ожирением без или с СД2 прирост инсулина и его абсолютный уровень во время повседневного приема пищи может значительно отличаться от условий клэмп-теста и между собой. Поэтому большой интерес представляют исследования, изучающие изменение показателей метаболизма глюкозы, а также экспрессии генов в скелетной мышце на прием пищи, нормированный на массу тела [12–14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — выявить экспрессионные маркеры (гены) скелетной мышцы человека, ассоциированные с нарушениями глюкозного метаболизма в базальном состоянии и после приема пищи, нормированной на массу тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое интервенционное проспективное сравнительное исследование.

Место и время проведения исследования

Организация исследования была описана нами ранее [15, 16]. Исследования с пациентами проводили в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, 04.2022–05.2023 гг., а со здоровыми добровольцами в ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, 03.2022–09.2023 гг.

Исследуемые популяции

Характеристики добровольцев представлены в табл. 1. В исследовании участвовало 8 здоровых добровольцев (Н) (критерии включения: ИМТ < 25 кг/м²; отсутствие диагностированного СД2), 8 пациентов с ожирением (Ob) (ИМТ > 30 кг/м²; отсутствие диагностированного СД2) и 8 пациентов с ожирением и СД2 (T2D) (ИМТ > 30 кг/м²; диагностированный СД2). Пациенты группы T2D находились на сахароснижающей терапии; прием препаратов был приостановлен за 1–2 дня (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, производные сульфонилмочевины, бигуанид [метформин]) и/или за 7 дней (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [семаглутид]) до теста со смешанной пищей.

Описание вмешательства

Все добровольцы прошли анкетирование (опросник SF-12 [17]) для субъективной оценки своих физических возможностей. Пробы венозной крови из *v. cephalica* брали утром натощак (09:00) и через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин и 180 мин после приема пищевой смеси Resource 2.0 (Nestle Health Science, Франция, 3 мл или 6 ккал/кг массы тела, соотношение по энергоемкости белков: жиров: углеводов 1: 2,3:2,7 ккал/кг массы тела) (рис. 1А). Игольчатую биопсию брали из срединной части *m. vastus lateralis* под местной анестезией (2 мл 2% ли-

Таблица 1. Характеристика добровольцев

	Норма	Н	Об	T2D
Мужчины/женщины		4/4	3/5	4/4
Возраст, лет		41,0 (34,5–46,8)	40,0 (25,0–51,0)	58,0** (48,0–63,5)
Индекс массы тела, кг/м²	18,5–25	22,5 (19,4–24,0)	43,5*** (37,2–50,1)	39,3** (38,2–45,1)
Глюкоза, ммоль/л	<6,1	4,9 (4,5–5,2)	5,1 (5,0–5,4)	6,4** (5,8–9,9)
Инсулин, мЕд/л	2,6–24,9	7,2 (5,7–7,5)	19,5** (16,3–32,3)	24,0** (16,4–35,7)
С-пептид, нг/мл	1,1–4,4	2,0 (1,7–2,3)	3,4* (2,6–5,0)	4,4** (3,3–6,4)
HbA _{1c} , %	4,0–6,0	5,3 (5,0–5,6)	5,2 (5,0–5,5)	6,3*** (5,8–8,3)

Примечание. Представлены медиана и межквартильный размах; * — отличие от контроля, # — отличие от Ob; один, два и три символа — $p \leq 0,05$, $\leq 0,01$ и $\leq 0,001$ соответственно.

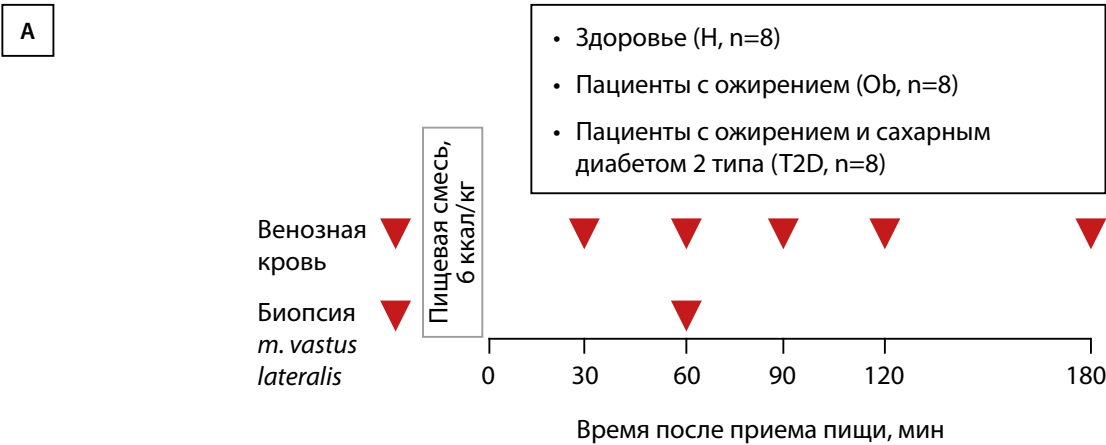


Рисунок 1. Схема эксперимента (А) и поиска экспрессионных маркеров, ассоциированных с показателями обмена глюкозы (Б).

докаина), до и через час после приема пищи (вторая биопсия была взята на 10 см проксимальнее первой), как описано ранее [15, 16].

Лабораторные методы исследования

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в цельной крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США), уровень глюкозы в сыворотке определяли на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Diagnostics, США); иммунореактивный инсулин и С-пептид определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария), как описано ранее [15, 16].

Полногеномное секвенирование РНК и биоинформатическую обработку данных проводили как описано ранее [16]. Кратко: полную РНК выделяли с помощью спин-колонок (набор RNeasy Mini Kit, Qiagen, Германия) и измеряли ее концентрацию (флуориметр Qubit 4 и набор Qubit RNA HS Assay Kit (Thermo Scientific, США)). После оценки целостности РНК ($RIN > 7$; капиллярный электрофорез на анализаторе TapeStation 4150 и набор High Sensitivity RNA ScreenTape, Agilent, Германия), цепь-специфичные библиотеки были приготовлены с помощью набора NEBNext Ultra II Directional RNA Library Preparation Kit (New England BioLabs, США) и затем секвенированы (75 нуклеотидов с одного конца, покрытие около 55 млн прочтений на образец) на анализаторе NextSeq 550 (Illumina, США).

Биоинформатические методы и статистический анализ

Прочтения РНК картировали на человеческий геном (первичная сборка GRCh38.p13), используя программу Hisat2 v.2.2.1. Количество уникально картированных прочтений для экзонов каждого гена рассчитывали с помощью пакета Rsubread (среда программирования R). Гены, изменившие экспрессию, определяли с помощью метода DESeq2 с коррекцией на множественное сравнение Бенжамина-Хохберга ($p_{adj} < 0,05$; среда R), уровень экспрессии с помощью показателя TPM (программа kallisto, v0.46.2).

После удаления низкоэкспрессируемых генов ($TPM < 1$) определяли корреляции между экспрессией белок-кодирующих генов и биохимическими показателями с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмана; для дальнейшего анализа использовали только сильные взаимосвязи: $|r| > 0,7$ и $p < 0,001$ (рис. 1Б, 3А).

Для биологической интерпретации корреляций между экспрессией генов в базальном состоянии и биохимическими показателями брали только те гены, экспрессия которых различалась более чем в 1,5 раза между здоровыми добровольцами и пациентами (тест DESeq2, $p_{adj} < 0,05$) (рис. 1Б, 3Б).

Для биологической интерпретации корреляций между изменениями экспрессии генов после приема пищи и биохимическими показателями использовали только те гены, изменения экспрессии которых в ответ на прием пищи значимо различались более чем в 1,5 раза между здоровыми добровольцами и пациентами (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Для оценки различий между выборками для биохимических показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с коррекцией на множественное сравнение (тест Данна) при уровне значимости 0,05.

Классы белков определяли, используя базу данных KEGG BRTE.

Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Комитетом по биоэтике Института медико-биологических проблем РАН (№613 от 29 марта 2022 г.) и Локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ (№4 от 14 февраля 2022 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех добровольцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики групп и тест со смешанной пищей

Пациенты с ожирением (Ob) и пациенты с ожирением и СД2 (T2D) отличались от здоровых (Н) повышенным базальным уровнем инсулина и С-пептида, пациенты с ожирением и СД2 имели повышенный уровень глюкозы и HbA_{1c} (табл. 1). Как было описано нами ранее [15], динамика биохимических показателей отличалась у разных групп после приема пищи. В группах Ob и T2D наблюдался повышенный постпрандиальный уровень и прирост площади под кривой (iAUC) С-пептида и инсулина (рис. 2А и Б). У пациентов, в отличие от контроля, уровень глюкозы ожидаемо был повышен вплоть до второго часа после приема пищи, тогда как iAUC был увеличен только в группе T2D (рис. 2).

Корреляции базальной экспрессии генов с показателями метаболизма глюкозы

В базальном состоянии в группе Ob, T2D и объединенной группе пациентов было найдено 526, 174 и 397 генов, изменивших экспрессию относительно здорового контроля. Однако только для 38 из них были найдены значимые и сильные корреляции ($|r| > 0,7$) с базальным уровнем инсулина, С-пептида, глюкозы натощак или HbA_{1c} . Для того, чтобы выявить потенциальные биологически значимые корреляции, мы выбрали 11 генов, экспрессия которых различалась между здоровым контролем и любой группой пациентов $> 1,5$ раза (рис. 3А, табл. 2, доп. рис.). При анализе зависимости базальной экспрессии с изменением уровня глюкозы в ответ на прием пищи были обнаружены значимые корреляции для четырех генов: положительные для *NFIL3* и *VGLL2*, отрицательные для *CADM1* и *GPCPD1* (рис. 3А, табл. 2, доп. рис.).

Корреляции постпрандиальных изменений экспрессии генов с показателями метаболизма глюкозы

Значимые корреляции между здоровыми добровольцами и пациентами были обнаружены для 37 генов; среди них только для двух генов было обнаружено выраженное ($> 1,5$ раза) изменение амплитуды постпрандиальной экспрессии — *MEOX1* (Mesenchyme Homeobox 1) и *TXNDC12* (Thioredoxin Domain Containing 12) (рис. 3Б, доп. рис.).

Таблица 2. Функции генов с различиями в экспрессии между группами >1,5 раза и демонстрирующих значимые сильные корреляции базальной экспрессии с показателями метаболизма глюкозы натощак и их изменениями после приема пищи

Символ гена	Название гена	Молекулярная функция (база данных Genecards)	Изменение экспрессии у пациентов
CADM1	Cell Adhesion Molecule 1	Регулятор межклеточной адгезии	↓ T2D, Ob
CPXM2	Carboxypeptidase X, M14 Family Member 2	Внеклеточная карбоксипептидаза	↑ T2D, Ob
FSTL1	Follistatin Like 1	Секретируемый гликопротеин, вовлеченный в разнообразные физиологические процессы	↑ T2D, Ob
GPCPD1	Glycerophosphocholine Phosphodiesterase 1	Фермент метаболизма глицерофосфолипидов	↓ T2D
HCST	Hematopoietic Cell Signal Transducer	Мембранный белок, адаптерный для фосфоинозитид-3-киназы	↑ T2D, Ob
MFAP5	Microfibril Associated Protein 5	Гликопротеин, компонент микрофибрилл внеклеточного матрикса	↑ T2D, Ob
NEK10	NIMA Related Kinase 10	Киназа, активатор ERK1/ERK2 сигналинга	↓ T2D
NFIL3	Nuclear Factor, Interleukin 3 Regulated	Транскрипционный фактор	↑ T2D
SLC16A10	Solute Carrier Family 16 Member 10	Транспортер тиреоидных гормонов и ароматических аминокислот	↑ T2D, Ob
SMOC1	SPARC Related Modular Calcium Binding 1	Секретируемый белок	↓ T2D
SVEP1	Sushi, Von Willebrand Factor Type A, EGF And Pentraxin Domain Containing 1	Регулятор обмена Ca ²⁺ и вазоконстрикции	↑ T2D, Ob
TRIM50	Tripartite Motif Containing 50	Е3 убиквитин-трансфераза	↓ T2D
TUBB6	Tubulin Beta 6 Class V	Компонент цитоскелета микротрубочек	↑ T2D, Ob
UBTD1	Ubiquitin Domain Containing 1	Убиквитиноподобный белок, может быть вовлечен в клеточное старение	↑ T2D, Ob
VGLL2	Vestigial Like Family Member 2	Транскрипционный кофактор	↑ T2D

Примечание. Стрелками указано направление изменения экспрессии у пациентов с ожирением и ожирением (Ob) и сахарным диабетом 2 типа (T2D) в сравнении со здоровыми добровольцами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы изучали ассоциации между биохимическими показателями крови, характеризующими нарушения метаболизма глюкозы, и экспрессией генов в скелетной мышце в базальном состоянии и после приема пищи у здоровых людей, пациентов с ожирением без и с СД2. Важно отметить, что изменение этих показателей изучалось в условиях, близких к физиологическим, а именно после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела. В результате работы удалось выявить 17 генов, экспрессия которых была ассоциирована с метаболическими нарушениями и уровнем инсулина, С-пептида или глюкозы (натощак или в ответ на прием пищи) (доп. рис.).

Экспрессионные маркеры, ассоциированные с уровнем инсулина и С-пептида натощак

Инсулин — анаболический гормон, который регулирует множество процессов в скелетных мышцах. При инсулинорезистентности хронически повышенный уровень инсулина и/или его чрезмерный постпрандиальный прирост может приводить к изменению в инсулин-зависимой клеточной сигнализации и экспрессии генов в скелетных мышцах. Мы выявили несколько экспрессионных маркеров скелетной мышцы, которые тесно коррелируют с базальным уровнем или постпрандиальным изменением уровня инсулина. Среди них были обнаружены гены, для которых ранее была показана роль в регуляции глюкозного метаболизма и развитии метаболических нарушений.

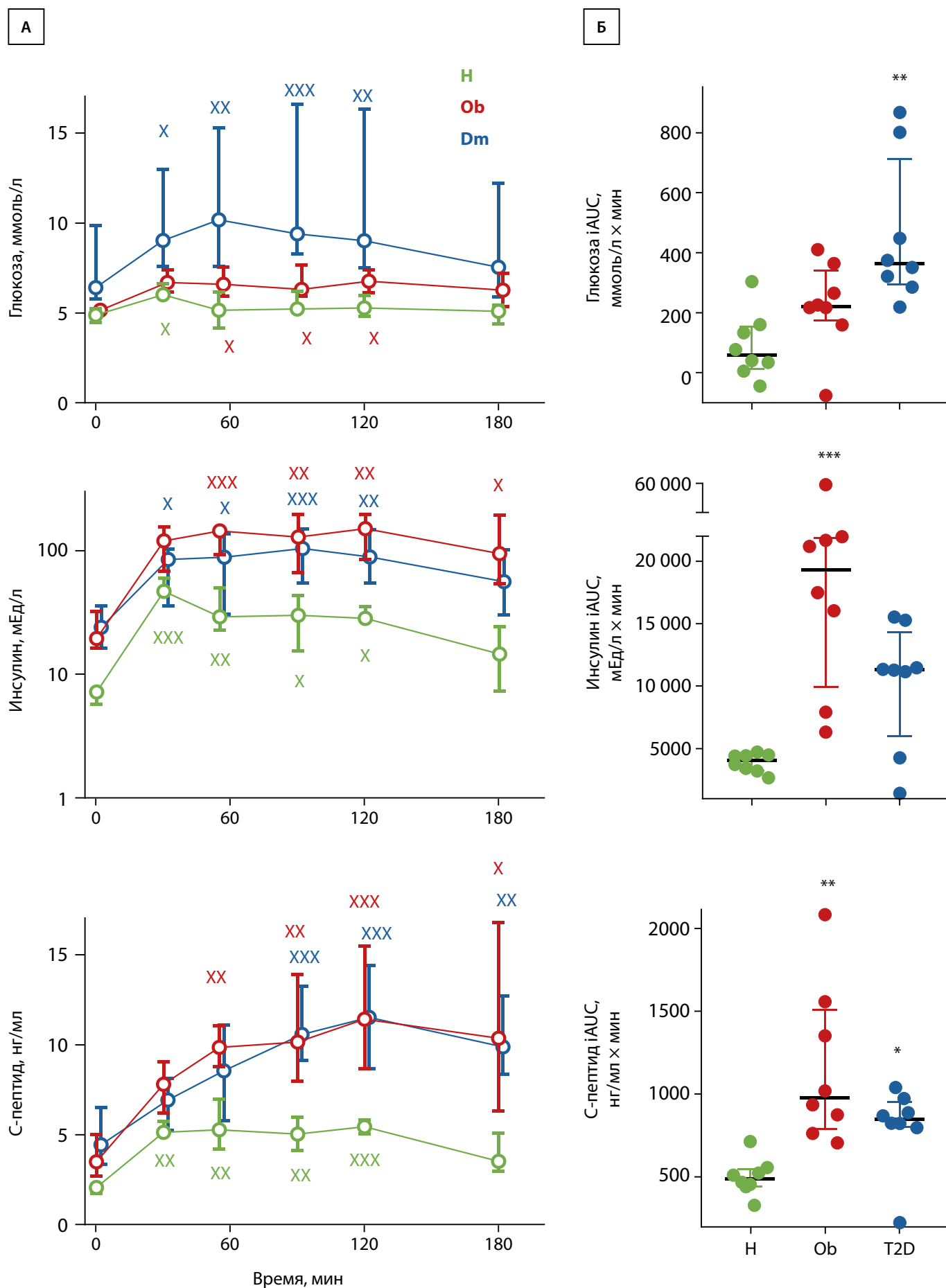


Рисунок 2. Изменение содержания глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела, у здоровых людей (Н), пациентов с ожирением без (Ob) и с СД2 (T2D). Представлена динамика этих показателей (А) и прирост площади под кривой (iAUC) (Б); × — отличие от исходного уровня; * — отличие от контроля. Один, два и три символа — $p \leq 0,05$, $\leq 0,01$ и $\leq 0,001$ соответственно.

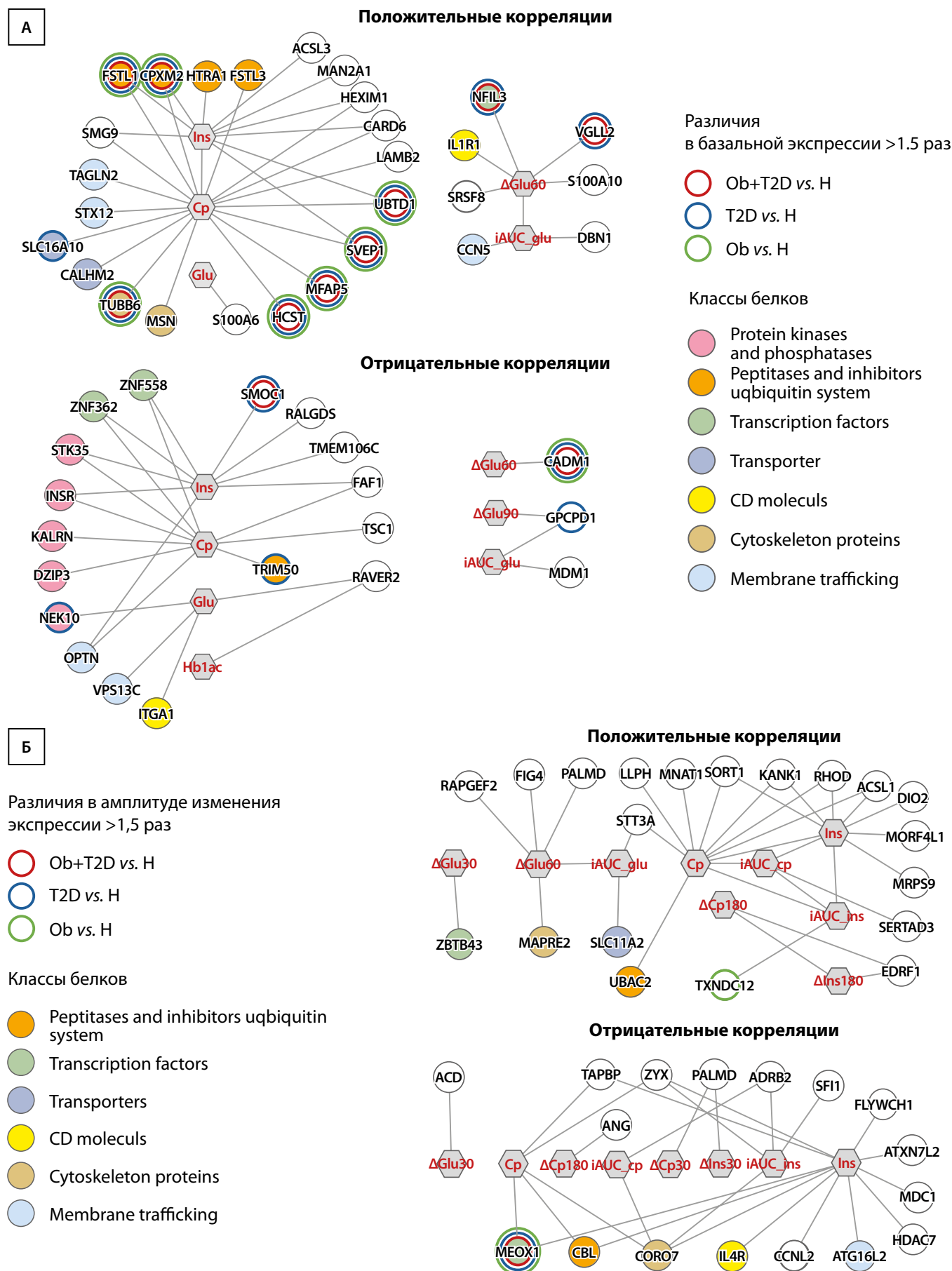


Рисунок 3. Корреляции базальной экспрессии (А) и изменений экспрессии генов в скелетной мышце после приема пищи (Б) с базальным уровнем (утром натощак) С-пептида, инсулина и глюкозы в венозной крови, а также с их приростом после приема пищи. Линиями обозначены сильные значимые корреляции ($|r| > 0,7$; $p < 0,001$). Цветные круги показывают гены, базальная экспрессия (А) или изменение экспрессии (Б) которых в ответ на прием пищи различается между группами >1,5 раза (зеленый — Ob vs. H, синий T2D vs. H, красный — объединенная группа Ob + T2D vs. H). Заливка круга показывает класс белка. Ins — инсулин, Cp — С-пептид, Glu — глюкоза, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, iAUC — площадь под кривой прироста глюкозы за 180 мин после приема пищи, Δ — постпрандиальные изменения.

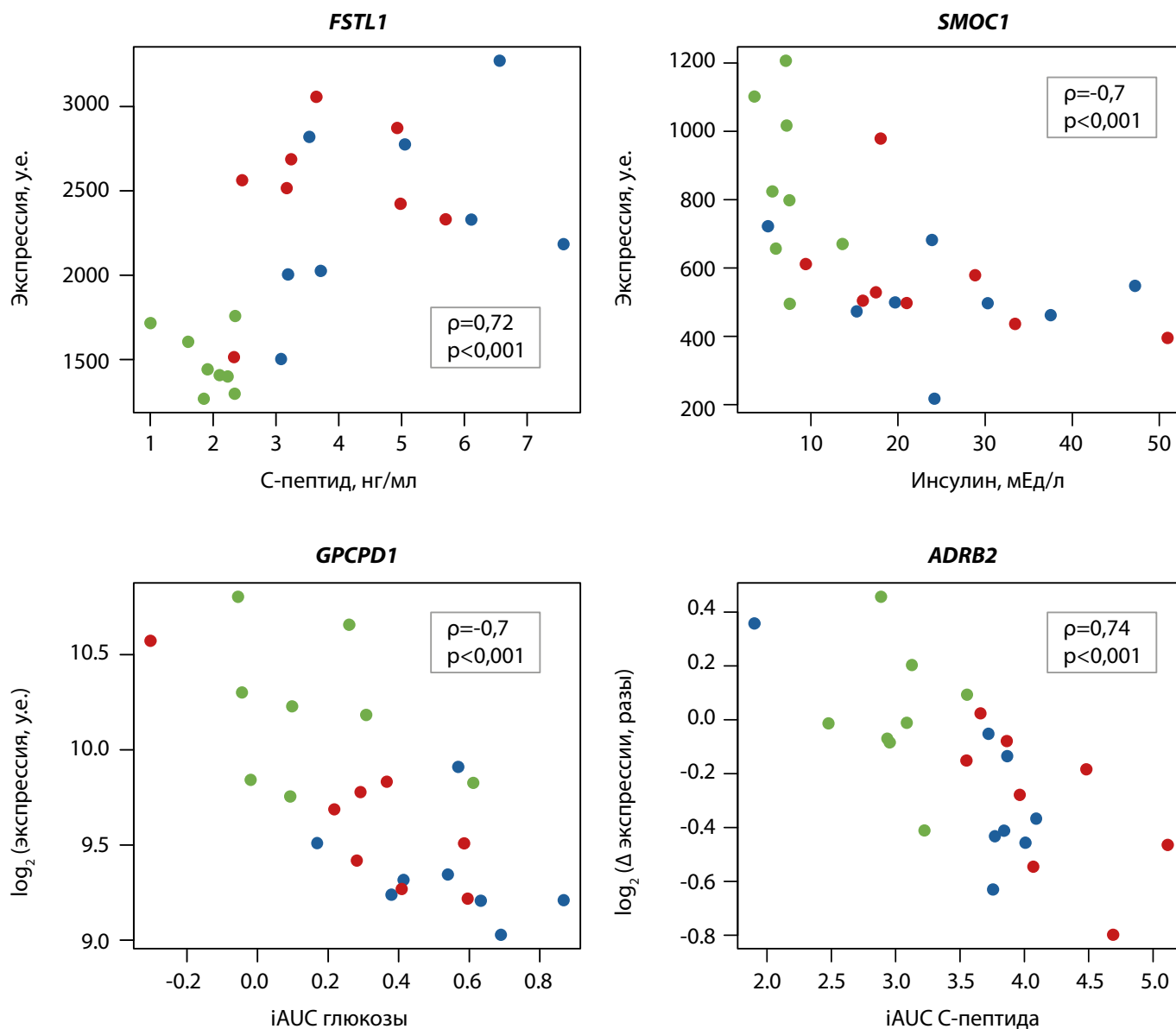


Рисунок 4. Примеры корреляций между потенциальными экспрессионными маркерами метаболических нарушений (гены Follistatin like 1, SPARC Related Modular Calcium Binding 1, Glycerophosphocholine Phosphodiesterase, Adrenoceptor Beta 2) и показателями метаболизма глюкозы. Здоровые добровольцы (H) — зеленый, пациенты с ожирением (Ob) — синий, пациенты с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (T2D) — красный.

Так, по аналогии с нашим исследованием, показавшим, что базальная экспрессия гена адипомиокина *FSTL1* положительно коррелирует с уровнем С-пептида и инсулина натощак (рис. 4А), было обнаружено, что уровень *FSTL1* в крови людей положительно связан с ожирением и инсулинорезистентностью [18]. На миоблстах L6 и первичных миоблстах собаки было показано, что *FSTL1* регулирует AMPK-зависимый захват глюкозы и экспрессию GLUT4 [19]. Более того, инфузия *FSTL1* собакам с индуцированной сердечной недостаточностью положительно повлияла на метаболизм жирных кислот и окисление глюкозы [20]. Эти данные и наши результаты позволяют предположить, что инсулин-индуцированное увеличение экспрессии *FSTL1* у пациентов может быть одним из компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение нарушений в захвате глюкозы мышцами.

Обнаруженные нами отрицательные корреляции экспрессии гена *SMOC1* с уровнем инсулина и С-пептида

согласуются с данными о положительной корреляции уровня его белка в плазме с инсулиновой чувствительностью у людей [21]. У мышей внутрибрюшинное введение *SMOC1* или увеличение экспрессии его гена в печени улучшило метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину за счет увеличения экспрессии генов-регуляторов глюконеогенеза [21]. У человека взаимосвязь между уровнем *SMOC1* в крови и нарушением углеводного метаболизма остается не изученной, однако наше исследование указывает на потенциальную роль изменений экспрессии этого гена в скелетных мышцах в развитии метаболических нарушений.

Гены *UBTD1* и *MFAP5* имели положительную корреляцию базальной экспрессии с уровнем С-пептида натощак. Это согласуется с другими исследованиями, где они описаны как экспрессионные маркеры, положительно коррелирующие с уровнем глюкозы натощак, скоростью потребления глюкозы (*UBTD1*) либо степенью ожирения или уровнем инсулина натощак (*MFAP5*) [11, 22].

Экспрессионные маркеры, ассоциированные с уровнем глюкозы натощак

Гипергликемия является ключевой причиной нарушения функционирования различных тканей, органов и систем, в том числе скелетной мускулатуры, в частности показана ее взаимосвязь с появлением диабетической миопатии [23]. Однако молекулярные механизмы негативных эффектов гипергликемии на скелетную мышцу изучены слабо. Мы обнаружили несколько экспрессионных маркеров, взаимосвязанных с постпрандиальным уровнем глюкозы. Так, базальная экспрессия *GPCPD1* отрицательно коррелировала с изменением глюкозы в ответ на тест со смешанной пищей (рис. 4Б). Влияние *GPCPD1* на развитие инсулинорезистентности у человека не изучено, но показано, что инактивация этого гена в мышцах мышей вызывает накопление глицерофосфохолина, гипергликемию и инсулинорезистентность, что согласуется данными об увеличении глицерофосфохолина в скелетной мышце пожилых людей и пациентов с СД2 [24].

Роль других генов, экспрессия которых была связана с постпрандиальным изменением глюкозы, в регуляции метаболизма глюкозы в скелетных мышцах не изучена. Однако было показано, что в культуре первичных бета-клеток поджелудочной железы экспрессия гена *CADMI* связана с секрецией инсулина и уровнем глюкозы [25], а в культуре первичных гепатоцитов ген *NFIL3* регулирует продукцию глюкозы и глюконеогенез [26].

Постпрандиальные изменения экспрессии генов, ассоциированные с уровнем инсулина и С-пептида

Постпрандиальные изменения экспрессии только двух генов (транскрипционный фактор *MEOX1* и белок эндоплазматического ретикула *TXNC12*) коррелировали с различными показателями метаболизма глюкозы; роль этих генов в регуляции метаболизма глюкозы до сих пор неизвестна. Стоит отметить, что в наш анализ были включены только гены с выраженными различиями (>1,5 раза) в постпрандиальном ответе между пациентами и здоровыми людьми. Тем не менее интересно отметить негативную отрицательную корреляцию изменения экспрессии гена бета-адренорецептора 2 *ADRB2* (различия в изменении экспрессии между здоровыми и пациентами в 1,3 раза) с изменениями инсулина и С-пептида (рис. 4Б). *ADRB2* ранее неоднократно был ассоциирован с инсулинорезистентностью и имеет несколько полиморфизмов, надежно ассоциированных с ожирением [27, 28], а его экспрессия положительно коррелирует с потерей жировой массы [29].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего исследования получены на малой выборке, поэтому требуются последующие исследования для верификации обнаруженных нами маркеров. Помимо этого, наличие сопутствующих патологий у пациентов, а также прием ими сахароснижающих препаратов (несмотря на их отмену за сутки до исследования) могли повлиять на вариативность полученных данных. В нашем исследовании только двое пациентов принимали исключительно сахароснижающую терапию, остальные дополнительно принимали другие препараты, в основном

направленные на терапию артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе было выявлено 17 экспрессионных маркеров (генов), ассоциированных с показателями, характеризующими нарушения глюкозного метаболизма в базальном состоянии и после приема пищи. Валидность нашего предсказания подтверждается тем, что для 7 из них уже была показана взаимосвязь с метаболическими нарушениями, а гены *FSTL1* и *SMOC1* рассматривались ранее как потенциальные терапевтические мишени для контроля уровня глюкозы в крови. Другие экспрессионные маркеры, выявленные в нашем исследовании, являются перспективными кандидатами для будущих целевых исследований, направленных на изучение механизмов возникновения инсулинорезистентности, и могут быть рассмотрены как потенциальные терапевтические мишени. Помимо этого, следует отметить, что в нашем исследовании изучался ранний ответ транскриптома на прием смешанной пищи; исследование этого ответа на более поздних этапах (и поиск ассоциаций с нарушениями метаболизма глюкозы) представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительный рисунок доступен по адресу <https://zenodo.org/records/10998825>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 21-75-10146.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Махновский П.А. — биоинформатический и статистический анализ данных и их биологическая интерпретация, написание рукописи статьи и ее редактирование; Курочкина Н.С. — пробоподготовка образцов РНК, РНК-секвенирование, внесение существенных правок в рукопись статьи; Вепхвадзе Т.Ф. — проведение интервенций и их организация, пробоподготовка образцов РНК, внесение существенных правок в рукопись статьи; Томилова А.О. — работа с пациентами, проведение интервенций и их организация, внесение существенных правок в рукопись статьи; Леднев Е.М. — проведение интервенций и их организация, статистический анализ данных, внесение существенных правок в рукопись статьи; Шестакова М.В. — научное руководство исследования, организация и концепция исследования, биологическая интерпретация результатов, внесение существенных правок в рукопись статьи; Попов Д.В. — научное руководство исследования, организация и концепция исследования, биологическая интерпретация результатов, написание рукописи статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы благодарят к.м.н. И.А. Склианика (Институт диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) за помощь в работе с пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С.104–123. [Dedov I, Shestakova M, Vikulova O, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26:104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*. Dec. 1981;68(6):1468–74. doi: <https://doi.org/10.1172/jci110399>
- Ohman T, Teppo J, Datta N, Makinen S, Varjosalo M, Koistinen HA. Skeletal muscle proteomes reveal downregulation of mitochondrial proteins in transition from prediabetes into type 2 diabetes. *iScience*. 2021;24(7):102712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102712>
- Timmons JA, Atherton PJ, Larsson O, et al. A coding and non-coding transcriptomic perspective on the genomics of human metabolic disease. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(15):7772–7792. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gky570>
- Scott LJ, Erdos MR, Huyghe JR, et al. The genetic regulatory signature of type 2 diabetes in human skeletal muscle. *Nat Commun*. 2016;7:11764. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms11764>
- Varemo L, Scheele C, Broholm C, et al. Proteome- and transcriptome-driven reconstruction of the human myocyte metabolic network and its use for identification of markers for diabetes. *Cell Rep*. 2015;11(6):921–933. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.010>
- Parikh HM, Elgzyri T, Alibegovic A, et al. Relationship between insulin sensitivity and gene expression in human skeletal muscle. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00687-9>
- Cen HH, Hussein B, Botezelli JD, et al. Human and mouse muscle transcriptomic analyses identify insulin receptor mRNA downregulation in hyperinsulinemia-associated insulin resistance. *FASEB J*. 2022;36(1):e22088. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202100497RR>
- Coletta DK, Balas B, Chavez AO, et al. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(5):E910–7. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00607.2007>
- Wu X, Wang J, Cui X, et al. The effect of insulin on expression of genes and biochemical pathways in human skeletal muscle. *Endocrine*. 2007;31(1):5–17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-007-0007-x>
- Lutter D, Sachs S, Walter M, et al. Skeletal muscle and intermuscular adipose tissue gene expression profiling identifies new biomarkers with prognostic significance for insulin resistance progression and intervention response. *Diabetologia*. May 2023;66(5):873–883. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05874-y>
- van Bussel IPG, Fazlzadeh P, Frost GS, Rundle M, Afman LA. Measuring phenotypic flexibility by transcriptome time-course analyses during challenge tests before and after energy restriction. *FASEB J*. 2019;33(9):10280–10290. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201900148R>
- Rijkkelijkhuizen JM, Girman CJ, Mari A, et al. Classical and model-based estimates of beta-cell function during a mixed meal vs. an OGTT in a population-based cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):280–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.017>
- Shankar SS, Vella A, Raymond RH, et al. Standardized Mixed-Meal Tolerance and Arginine Stimulation Tests Provide Reproducible and Complementary Measures of beta-Cell Function: Results From the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1602–13. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0931>
- Lednev EM, Gavrilova AO, Vepkhvadze TF, et al. Disturbances in Dynamics of Glucose, Insulin, and C-Peptide in Blood after a Normalized Intake of a Mixed Meal in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Hum Physiol*. 2023;49:668–674. doi: <https://doi.org/10.1134/S0362119723600297>
- Makhnovskii PA, Lednev EM, Gavrilova AO, et al. Dysregulation of early gene response to a mixed meal in skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes. *Physiol Genomics*. 2023;55(10):468–477. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00046.2023>
- Ware JJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33. doi: <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>
- Xu X, Zhang T, Mokou M, et al. Follistatin-like 1 as a Novel Adipomyokine Related to Insulin Resistance and Physical Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12) doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa629>
- Lee HJ, Lee JO, Lee YW, Kim SA, Park SH, Kim HS. Kalirin, a GEF for Rac1, plays an important role in FSTL1-mediated glucose uptake in skeletal muscle cells. *Cell Signal*. 2017;29:150–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.10.013>
- Seki M, Powers JC, Maruyama S, et al. Acute and Chronic Increases of Circulating FSTL1 Normalize Energy Substrate Metabolism in Pacing-Induced Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1):e004486. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHeartFailure.117.004486>
- Montgomery MK, Bayliss J, Devereux C, et al. SMOG1 is a glucose-responsive hepatokine and therapeutic target for glycemic control. *Sci Transl Med*. 2020;12(559). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz8048>
- Vahtinen M, Kolehmainen M, Schwab U, Uusitupa M, Pulkkinen L. Microfibrillar-associated protein 5 is linked with markers of obesity-related extracellular matrix remodeling and inflammation. *Nutr Diabetes*. 2011;1(8):e15. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2011.10>
- Hirata Y, Nomura K, Senga Y, et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight*. 2019;4(4) doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124952>
- Cikes D, Leutner M, Cronin SJF, et al. Gpcpd1-GPC metabolic pathway is dysfunctional in aging and its deficiency severely perturbs glucose metabolism. *Nat Aging*. 2024;4(1):80–94. doi: <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00551-6>
- Zhang C, Caldwell TA, Mirbolooki MR, et al. Extracellular CADM1 interactions influence insulin secretion by rat and human islet beta-cells and promote clustering of syntaxin-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):E874–85. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00318.2015>
- Kang G, Han HS, Koo SH. NFIL3 is a negative regulator of hepatic gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017;77:13–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.007>
- Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet Mol Biol*. 2014;37(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.1590/s1415-47572014000100005>
- Mitra SR, Tan PY, Amini F. Association of ADRB2 rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults. *J Nutr Metab*. 2019;2019:8718795. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8718795>
- de Souza ESS, Leite N, Furtado-Alle L, et al. ADRB2 gene influences responsiveness to physical exercise programs: A longitudinal study applied to overweight or obese Brazilian children and adolescents. *Gene*. 2022;820:146296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146296>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Махновский Павел Александрович**, к.б.н. [Pavel A. Makhnovskii, PhD in Biology]; адрес: Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А [address: 76A Khoroshevskoe shosse, 123007 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3934-6514>; ResearcherID: S-7611-2018; Scopus Author ID: 55985671700; eLibrary SPIN: 6720-5905; e-mail: maxpauel@gmail.com

Курочкина Надежда Сергеевна [Nadezhda S. Kurochkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0115-4530>;

ResearcherID: JWP-2837-2024; Scopus Author ID: 55887468500; e-mail: nadia_sk@mail.ru

Вепхвадзе Татьяна Федоровна, к.б.н. [Tatiana F. Vepkhvadze, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7352-8469>; ResearcherID: E-3870-2014; Scopus Author ID: 56904245200;

eLibrary SPIN: 1411-7760; e-mail: anegina13@gmail.com

Томилова Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Tomilova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

Леднев Егор Михайлович, к.м.н. [Egor M. Lednev, PhD in Medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-575X>;

ResearcherID: R-9019-2018; Scopus Author ID: 57192209774; eLibrary SPIN: 5096-2065; e-mail: ledhauz@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>;

ResearcherID: HKO-5485-2023; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015;

e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

Попов Даниил Викторович, д.б.н., профессор РАН [Daniil V. Popov, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-244X>; ResearcherID: E-3913-2014; Scopus Author ID: 25643759400;

e-mail: danil-popov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Махновский П.А., Курочкина Н.С., Вепхвадзе Т.Ф., Томилова А.О., Леднев Е.М., Шестакова М.В., Попов Д.В. Экспрессионные маркеры скелетной мышцы человека, ассоциированные с нарушениями глюкозного метаболизма в базальном состоянии и после приема пищи // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 411-421. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13166>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makhnovskii PA, Kurochkina NS, Vepkhvadze TF, Tomilova AO, Lednev EM, Shestakova MV, Popov DM. Expression markers of human skeletal muscle associated with disorders of glucose metabolism in the basal and postprandial state. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):411-421. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13166>

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СМЕШАННОМ БЛЕФАРИТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева, Н.П. Кинтюхина*, Е.И. Тимошенкова

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Микроциркуляторная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом (СД) приводит к возникновению недостаточной трофики тканей, снижению резервов адаптации и развитию осложнений. Осуществить прижизненную оценку структурно-функциональных изменений системы микроциркуляции возможно методом лазерной доплеровской флоуметрии. Амплитуды его спектральных колебаний позволяют расшифровать локальные и системные механизмы модуляции микроциркуляции. Наличие микроциркуляторных нарушений установлено в веках при хронических блефаритах и дисфункции мейбомиевых желез. У доминирующего числа пациентов с СД выявляют наличие либо изолированного поражения мейбомиевых желез, либо сочетания с блефаритом. В статье представлены результаты исследования, касающиеся особенностей неоваскуляризации как механизма развития хронического блефарита и дисфункции мейбомиевых желез при СД.

ЦЕЛЬ. Выявить особенности микроциркуляторных нарушений век при хроническом смешанном блефарите у пациентов с СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено у 57 пациентов: 37 человек с хроническим смешанным двусторонним блефаритом и верифицированным диагнозом СД2 (группа 1, n=74 глаза, средний возраст $69,5 \pm 7,5$ года; подгруппа 1а, n=38 глаз — больные с СД2 и средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c} $6,7 \pm 1,2$); подгруппа 1б, n=36 глаз — больные с СД2 и средним уровнем HbA_{1c} $8,2 \pm 1,3$) и 20 пациентов с хроническим смешанным двусторонним блефаритом без СД (группа 2, n = 40 глаз, средний возраст $67,2 \pm 4,3$ года). Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили на приборе «ЛАЗМА МЦ-1».

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с хроническим блефаритом на фоне СД2 обнаружено развитие ишемии ткани век с возрастанием напряженности функционирования регуляторных систем микроциркуляции кровотока и лимфотока, а у лиц без СД — венозный застой с умеренным угнетением вазомоторных, дыхательных и доминированием сердечных осцилляций кровотока, а также недостаточностью нейрогенных осцилляций лимфотока. При этом в подгруппе пациентов 1а выявлено доминирование нейрогенных осцилляций кровотока, в подгруппе пациентов 1б — миогенных. Микроциркуляторные изменения лимфотока в подгруппе пациентов 1б были более выраженными в сравнении с результатами, полученными у пациентов подгруппы 1а.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ результатов доказывает отрицательное влияние СД2 на микроциркуляторное русло пациентов с хроническим смешанным блефаритом. Нарушения, выявленные с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, варьируют в зависимости от уровня HbA_{1c} .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: блефарит; сахарный диабет; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия.

FEATURES OF EYELID MICROCIRCULATION IN CHRONIC MIXED BLEPHARITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana N. Safonova, Galina V. Zaitseva, Nataliya P. Kintyukhina*, Ekaterina I. Timoshenkova

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

BACKGROUND: Microcirculatory dysfunction in patients with diabetes mellitus leads to tissue trophic insufficiency, reduction of adaptation reserves. It is possible to perform lifetime assessment of structural and functional changes in the microcirculation system by laser Doppler flowmetry. The presence of microcirculatory disorders is established in eyelids in chronic blepharitis and meibomian gland dysfunction. The article presents the results of the study concerning the peculiarities of neoangiogenesis as a mechanism of development of chronic blepharitis and meibomian gland dysfunction in diabetes mellitus (DM).

AIM: to reveal the peculiarities of microcirculatory disorders of the eyelid in chronic mixed blepharitis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in 57 patients: 37 patients with chronic mixed bilateral blepharitis and a verified diagnosis of T2DM (group 1, n=74 eyes, average age 69.5 ± 7.5 years; subgroup 1a, n=38 eyes — patients with T2DM and glyated hemoglobin average level (HbA_{1c}) 6.7 ± 1.2 ; subgroup 1b, n=36 eyes — patients with T2DM and HbA_{1c} average level 8.2 ± 1.3) and 20 patients with chronic mixed bilateral blepharitis without signs of DM (group 2, n=40 eyes, mean age 67.2 ± 4.3 years). Laser Doppler flowmetry was performed on the device «LAZMA MC-1».



RESULTS: In patients with chronic blepharitis against the background of T2DM the development of ischemia of the eyelid tissue with increasing tension of functioning of the regulatory systems of microcirculation blood flow and lymph flow was detected, and in persons without DM — venous stasis with moderate inhibition of vasomotor, respiratory and dominance of cardiac oscillations of blood flow, as well as insufficiency of neurogenic oscillations of lymph flow. In this case in 1a subgroup the dominance of neurogenic oscillations of blood flow was revealed, in 1b - myogenic. Microcirculatory changes of lymph flow in the 1b subgroup were more pronounced in comparison with the 1a subgroup.

CONCLUSION: The results proves the negative influence of T2DM on the microcirculatory bed of patients with chronic mixed blepharitis. The disorders detected by laser Doppler flowmetry vary depending on the HbA_{1c} .

KEYWORDS: blepharitis; diabetes mellitus; microcirculation; laser Doppler flowmetry.

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническое двустороннее воспаление краев век (блефарит) является одним из наиболее часто встречающихся глазных заболеваний. Воспалительный процесс может затрагивать различные структуры века: кожу, фолликулы ресниц, мейбомиевые железы, как по отдельности, так и одновременно, что отражается в клинической картине заболевания. В 55% случаев хронический блефарит сопровождается дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) [1]. Статистические данные свидетельствуют: каждый 5-й пациент в общей структуре воспалительных заболеваний глаза страдает хроническим блефаритом, что составляет 40,2% от общего числа обращающихся за амбулаторной помощью [2].

На формирование блефарита оказывают влияние ряд общих и местных факторов. Общие факторы представлены наличием сахарного диабета (СД), поражения желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астмы, атеросклероза сонных артерий, гипотиреоза, гиперлипидемии, воспаления придаточных пазух носа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушений иммунной системы, системного использования глюкокортикостероидов [3]. Местные факторы характеризуются бактериальными инфекциями (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium species*, *Propionibacterium acnes*, *Enhydrobacter*), заболеваниями кожи (розацеа или акне, себорейный или атопический дерматит), поражением век пылью растений (*Streptophyta*), некорригированными аномалиями рефракции [4].

Клинический опыт демонстрирует высокий процент заболеваемости хроническим блефаритом лицами, страдающими СД. В процессе формирования хронического воспалительного процесса в веках происходят нарушения микрокровотока и микролимфотока, при этом микроциркуляторные нарушения могут предшествовать анатомическим изменениям [5]. Системные макро- и микроциркуляторные нарушения играют также ключевую роль и в патогенезе осложнений такого заболевания, как СД. Устойчивая гипергликемия, ведущая к развитию оксидативного стресса, в сочетании с вялотекущей воспалительной реакцией приводит к изменениям в структуре микрососудистой стенки (в первую очередь эндотелия сосудов), механизмах регуляции гемодинамики и перераспределения кровотока, снижая метаболизм капилляров и нарушая питание тканей, оказывая непосредственное влияние на состояние краев век [6].

При клиническом осмотре у доминирующего числа пациентов с СД2 отмечают наличие либо сочетанного

поражения век (блефарита с ДМЖ), либо изолированной ДМЖ, что в значительной степени повышает риск развития синдрома сухого глаза у этой категории пациентов [7].

Роль диабетической микроангиопатии в механизме развития хронического блефарита при СД 2 типа (СД2) еще до конца не изучена [8]. Особое значение придается мониторингу состояния местного кровотока и лимфотока, который важен для понимания роли микроциркуляции (МЦ) в патогенезе хронического блефарита.

Неинвазивно и объективно исследовать микроциркуляторное русло позволяет оптический метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В России с 2017 г. с помощью ЛДФ проводили исследования состояния МЦ кожи предплечья и стопы при СД [9, 10, 11]. При этом нарушения МЦ в веках при СД изучено не было, что и стало предметом нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности микроциркуляторных нарушений век при хроническом блефарите у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: исследование проведено на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова».

Время проведения: октябрь 2022 — август 2023 гг.

Исследуемая популяция

Исследование было проведено у 57 пациентов (114 глаз) европеоидной расы. Среди них — 37 пациентов (74 глаза), средний возраст $69,5 \pm 7,5$ года с хроническим смешанным двусторонним блефаритом и СД2 — составили 1 группу. Пациенты 1 группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}): подгруппа 1а (19 пациентов, 38 глаз, средний возраст — $65,3 \pm 4,1$ года) — больные с СД2 и средним уровнем HbA_{1c} $6,7 \pm 1,2$; подгруппа 1б (18 пациентов, 36 глаз, средний возраст — $68,7 \pm 3,6$ года) — больные с СД2 и средним уровнем HbA_{1c} $8,2 \pm 1,3$. Во 2 группу были включены 20 пациентов (40 глаз), средний возраст $67,2 \pm 4,3$ года с хроническим смешанным двусторонним блефаритом без СД.

Критерии включения: возраст от 60 до 80 лет (диапазон обусловлен встречаемостью блефарита и возрастными особенностями МЦ), установленный диагноз хронического смешанного блефарита, верифицированный диагноз СД2.

Критерии исключения: оперативные вмешательства в области век, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Способ формирования выборки из исследуемой популяции

Способ формирования выборки — произвольный.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное контролируемое одновыборочное нерандомизированное исследование.

Методы

Основанием для формирования подгрупп служил средний уровень HbA_{1c} , который необходим для дальнейшего сравнительного анализа с рядом офтальмологических показателей [12, 13].

Методом ЛДФ исследовали МЦ век (комплекс лазерный диагностический «ЛАЗМА МЦ», ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследование проводили в положении пациента лежа при комнатной температуре 23 °С. Датчик был зафиксирован попеременно в медиальной, средней и латеральной частях верхнего и нижнего века, в каждой точке трехкратно в течение 6 минут. Определяли параметры: М (перф. ед.) — величину средней перфузии; σ (перф. ед.) — среднее колебание М; K_v (%) — коэффициент вариации, отношение σ и М; А/М — активность регуляторного фактора, где А — максимальная усредненная амплитуда колебаний в данном диапазоне частоты; Н — нейрогенные осцилляции; М — миогенные осцилляции; Д — дыхательные осцилляции; С — сердечные осцилляции.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с применением программы «GraphPad Software» (Boston, USA). Нормальное распределение значений обуславливало определение среднего значения, стандартного отклонения, различий с использованием t-критерия Стьюдента, парного t-критерия Стьюдента; ненормальное распределение — медианы, квартилей, U-критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона. Статистически значимыми счита-

ли различия при вероятности ошибки, равной или менее 5% ($p \leq 0,05$).

Этическая экспертиза

Все процедуры, выполненные с участием людей, соответствовали этическим принципам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее более поздним поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования (разрешение локального этического комитета ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», протокол №47, 19.09.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования параметров микроперфузии и вейвлет-анализа пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

При обследовании пациентов с хроническим смешанным блефаритом на фоне СД2 (1 группа) в коже век было выявлено уменьшение М кровотока при увеличении σ и K_v кровотока и лимфотока с преобладанием дыхательных осцилляций кровотока, что характерно для ишемического типа нарушения кровообращения с выраженным усилением функционирования регуляторных механизмов активного контроля МЦ. Данная напряженность регуляции препятствует формированию декомпенсированных нарушений МЦ и угнетению тканевого кровотока.

В ходе исследования МЦ лимфотока у пациентов 1 группы было зафиксировано умеренное увеличение его средней перфузии, что связано с ослаблением тонуса сосудов за счет повышения объема лимфатической жидкости, а также нарушением ее оттока.

По данным ЛДФ, для хронического смешанного блефарита у пациентов 2 группы был характерен венозный застой с умеренным угнетением вазомоторных, дыхательных и доминированием сердечных осцилляций кровотока, а также недостаточностью нейрогенных осцилляций лимфотока.

При сравнении показателей у пациентов 1а подгруппы и 2 группы установлены следующие различия: средняя перфузия кровотока (1а подгруппа:

Таблица 1. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов 1 и 2 групп

Показатель	Кровоток				
	K_v , %	А/Н, %	А/М, %	А/Д, %	А/С, %
1а подгруппа, n=38	14,04±5,41	6,33±3,92	5,63±2,67	4,52±2	5,15±2,18
1б подгруппа, n=36	11,23±2,65	4,52±2,05	4,63±1,24	4,23±1,25	4,39±1,23
2 группа, n=40	7,99±3,95	3,92±0,16	2,95±0,5	2,86±0,27	3,98±0,75
Показатель	Лимфоток				
	K_v , %	А/Н, %			
1а подгруппа, n=38	7,8±1,87	4,06±1,68			
1б подгруппа, n=36	7,67±3,11	4,25±2,61			
2 группа, n=40	5,9±3,8	3,72±1,1			

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); п.е. — перфузионная единица; K_v — коэффициент вариации, отношение σ и М; А/М — активность регуляторного фактора, где А — максимальная усредненная амплитуда колебаний в данном диапазоне частоты; Н — нейрогенные осцилляции; М — миогенные осцилляции; Д — дыхательные осцилляции; С — сердечные осцилляции.

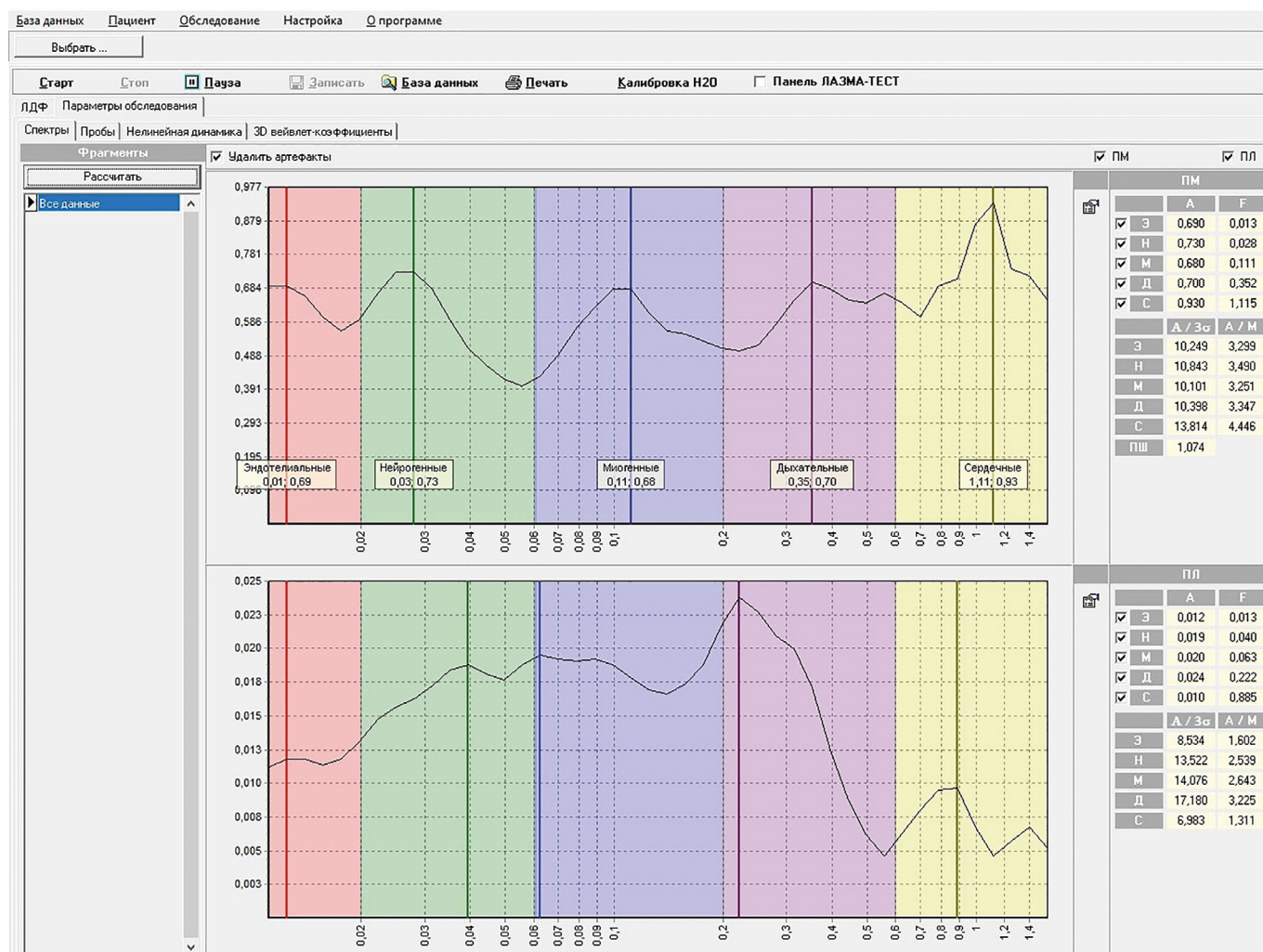


Рисунок 1. Параметры амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в 1а подгруппе.

$M=20,84\pm 3,24$ п. е.; 2 группа: $M=22,47\pm 1,48$ п. е.) уменьшилась на 7,82% ($p=0,005$), при этом показатели среднего колебания M (1а подгруппа: $\sigma=2,79\pm 0,8$ п. е.; 2 группа: $\sigma=1,76\pm 0,45$ п. е.) и K_v повысились на 58,5% ($p<0,001$) и 75,7% ($p=0,020$) соответственно. У пациентов 1а подгруппы доминировали нейрогенные осцилляции (выраженное увеличение на 61,5% ($p=0,0002$)). Отмечен выраженный рост дыхательных осцилляций на 58,0% ($p<0,001$) и умеренный — сердечных на 29,4% ($p=0,002$).

При исследовании микроциркуляции лимфотока у пациентов 1а подгруппы зафиксировано умеренное увеличение средней перфузии (1а подгруппа: $M=0,7\pm 0,09$ п. е.; 2 группа: $M=0,54\pm 0,05$ п. е.) на 29,6% ($p<0,001$). Параметр среднего колебания M (1а подгруппа: $\sigma=0,05\pm 0,01$ п. е.; 2 группа: $\sigma=0,06\pm 0,02$ п. е.) снизился на 20% ($p=0,007$) и находился на нижней границе нормальных значений. Значение K_v МЦ лимфотока увеличилось на 32,2% ($p=0,007$) (рис. 1).

Сравнительный анализ показателей у пациентов 1б подгруппы и 2 группы показал уменьшение показателя средней перфузии кровотока у пациентов 1б подгруппы ($M=21,17\pm 2,95$ п. е.) на 6% ($p=0,016$) и повышение показателей среднего колебания M ($\sigma=2,35\pm 0,58$ п. е.) и K_v на 33,5% ($p<0,001$) и 40,55% ($p<0,001$) соответственно. Отмечено доминирование миогенных осцилляций (выраженное увеличение на 57,0% ($p<0,001$)) и умеренное возрастание дыхательных осцилляций (на 47,9% ($p<0,001$)).

Исследование МЦ лимфотока у пациентов 1б подгруппы показало умеренное увеличение средней перфузии ($M=0,77\pm 0,16$ п. е.) на 42,6% ($p<0,0001$). Параметр среднего колебания M ($\sigma=0,05\pm 0,01$ п. е.) снизился на 20% ($p=0,008$) и находился на нижней границе нормальных значений. Значение K_v микроциркуляции лимфотока увеличилось на 31,5% ($p=0,030$).

При сравнении показателей микроциркуляции у пациентов 1а и 1б подгрупп обнаружено значимое увеличение σ на 15,8% ($p=0,009$) с возрастанием нейрогенных (на 28,6% ($p=0,016$)) и миогенных (на 17,8% ($p=0,044$)) осцилляций у пациентов 1а подгруппы и понижение средней перфузии лимфотока на 9,09% ($p=0,022$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что СД является ведущим системным фактором риска развития блефарита, приводящим к изменению структуры и функции сальных желез. При диабете в ацинарных клетках мейбомиевых желез наблюдают различные цитологические изменения: расширение, атрофию или фиброз, снижение плотности, отложение липидных веществ, инфильтрацию воспалительными клетками, пролиферацию фиброзных тканей, ведущие к развитию ДМЖ и блефарита [14]. Полученные в ходе исследования результаты о возрастании дыхательных осцилляций при хроническом смешанном

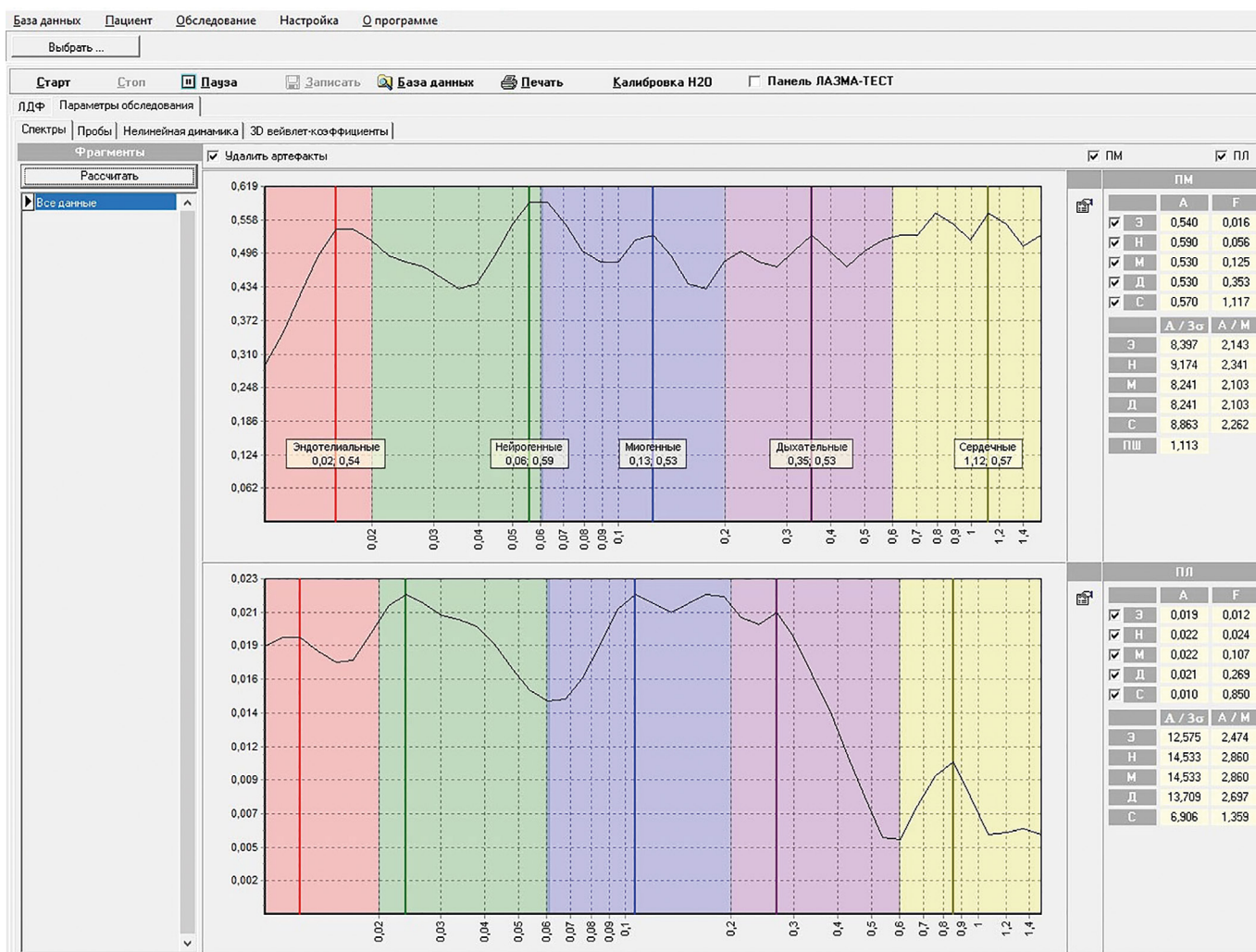


Рисунок 2. Параметры амплитудно-частотного спектра микроциркуляции в 16 подгруппе.

блефарите можно объяснить снижением микроциркуляторного давления и ухудшением оттока крови из микроциркуляторного русла в связи с ростом ее объема в веноулярном звене, что совпадает с данными, полученными Д.А. Куликовым в своих исследованиях [15].

На состояние век оказывает воздействие уровень гипергликемии, гликирования белков и окислительный стресс, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений при СД [16]. Используя метод доплеровской флоуметрии, G. Walther показал, что метаболический синдром связан с эндотелиально-зависимой и эндотелиально-независимой дисфункцией, влияющей на макро- и на микрососудистую систему [17].

Возрастание значения K_v МЦ лимфотока указывает на умеренное усиление функционирования регуляторных систем — повышение вазомоторной активности микрососудов. Аналогичные результаты получены Е.В. Бирюковой с соавт. [18]. Рост временной изменчивости перфузии и доминирование нейрогенных осцилляций у пациентов 1а подгруппы указывает на интенсивную эрготропную направленность регуляции микроциркуляторно-тканевой системы, понижение периферического сопротивления сосудов, увеличение нутритивного кровотока. Умеренное увеличение сердечных осцилляций, по мнению П.В. Васильева, может быть обусловлено повышенным притоком крови в микроциркуляторное русло вследствие снижения

эластичности сосудистой стенки [19]. Преобладание выраженных миогенных осцилляций у пациентов в 1б подгруппе указывало на рост числа функционирующих капилляров, что подтверждается данными исследований А.П. Васильева с соавт. [20].

Следует подчеркнуть, что микроциркуляторные изменения лимфотока у пациентов 1б подгруппы были более выраженные, чем у пациентов 1а подгруппы. Увеличение усредненной перфузии лимфотока у пациентов 1б подгруппы было обусловлено ослаблением тонуса сосудов с повышением объема лимфатической жидкости, а также нарушением ее оттока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 — широко распространенное заболевание, сопровождающееся комплексом микрососудистых осложнений в разных органах и системах. Роль нарушения МЦ век при СД2 мало изучена и является предметом активных исследований.

ЛДФ является объективным, количественным методом для оценки микрососудистых изменений у пациентов с хроническим блефаритом при СД. Легкий неинвазивный доступ к микрососудам кожи и возможность неоднократной их идентификации в реальном времени подчеркивает обширные диагностические возможности данной технологии. Оценка совокупности

информационных, энергетических и нелинейных параметров колебательного компонента кровотока и лимфотока позволяет выявить тип функционального состояния в системе МЦ.

Анализ полученных результатов и сравнение с данными пациентов с хроническим блефаритом без СД доказывает отрицательное влияние СД2 на микроциркуляторное русло. Нарушения МЦ, выявленные с помощью ЛДФ, варьируют в зависимости от среднего уровня HbA_{1c} и в целом характеризуются более выраженным изменением функционального состояния микроциркуляторного кровотока и лимфотока по сравнению с показателями МЦ у лиц без СД. При СД2 установлен ишемический тип нарушения кровообращения в коже век с выраженным усилением функционирования регуляторных механизмов активного контроля МЦ с доминирующими нейрогенными осцилляциями при среднем уровне HbA_{1c} $6,7 \pm 1,2$ и миогенными — при среднем уровне HbA_{1c} $8,2 \pm 1,3$.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Сафонова Т.Н. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись важных правок, редактирование, финальное утверждение рукописи; Зайцева Г.В. — концепция и дизайн исследования вклад в получение данных, внесение в рукопись важных правок; Кинтюхина Н.П. — обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Тимошенкова Е.И. — обзор публикаций на тему статьи, сбор клинического материала, обработка и анализ материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhou Q, Yang L, Wang Q, Li Y, Wei C, Xie L. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1079541. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>
- Lee CY, Chen HC, Lin HW, et al. Blepharitis as an early sign of metabolic syndrome: a nationwide population-based study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(9):1283-1287. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310975>
- Сафонова Т.Н., Кинтюхина Н.П., Сидоров В.В. Лечение хронических блефаритов // *Вестник офтальмологии*. — 2020. — Т. 136. — №1. — С. 97-102. [Safonova TN, Kintukhina NP, Sidorov VV. Treatment of chronic blepharitis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(1):97-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202013601197>
- Yang Q, Liu L, Li J, et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction in type 2 diabetes with dry eye disease: a non-randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02795-7>
- Luck JC, Kunselman AR, Herr MD, Blaha CA, Sinoway LI, Cui J. Multiple Laser Doppler Flowmetry Probes Increase the Reproducibility of Skin Blood Flow Measurements. *Front Physiol*. 2022;13:876633. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.876633>
- Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep*. 2017;22(6):257-264. doi: <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1215643>
- Feng KM, Chung CH, Chen YH, Chien WC, Chien KH. Statin Use Is Associated With a Lower Risk of Blepharitis: A Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:820119. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.820119>
- Abbouda A, Florido A, Avogaro F, Bladen J, Vingolo EM. Identifying Meibomian Gland Dysfunction Biomarkers in a Cohort of Patients Affected by DM Type II. *Vision (Basel)*. 2023;7(2):28. doi: <https://doi.org/10.3390/vision7020028>
- Glazkov AA, Krasulina KA, Glazkova PA, Kovaleva YA, Bardeeva JN, Kulikov DA. Skin microvascular reactivity in patients with diabetic retinopathy. *Microvasc Res*. 2023;147:104501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104501>
- Zherebtsov EA, Zharkikh EV, Loktionova YI, et al. Wireless Dynamic Light Scattering Sensors Detect Microvascular Changes Associated With Ageing and Diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2023;70(11):3073-3081. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2023.3275654>
- Wearable laser Doppler flowmetry for the analysis of microcirculatory changes during intravenous infusion in patients with diabetes mellitus. EV Zharkikh, YI Loktionova, IO Kozlov, et al. Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering Tissue Optics and Photonics. 2020(11363):113631K. doi: <https://doi.org/10.1117/12.2552464>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1-231. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2023;26(25):1-231 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Mori T, Nagata T, Nagata M, Fujimoto K, Fujino Y, Mori K. Diabetes severity measured by treatment control status and number of anti-diabetic drugs affects presenteeism among workers with type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1865. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11913-3>
- Bu J, Wu Y, Cai X, et al. Hyperlipidemia induces meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2019;17(4):777-786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.06.002>
- Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 2017. — Т. 20. — №4. — С. 279-285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279-285 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8014>
- Valentini A, Cardillo C, Della Morte D, Tesaro M. The Role of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicine*. 2023;11(1):3006. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11113006>
- Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015;35(4):1022-1029. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304591>
- Бирюкова Е.В., Морозова И.А., Родионова С. В. Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины // *Медицинский совет*. — 2020. — №21. — С. 160-168. [Biryukova EV, Morozova IA, Rodionova SV. Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach to glucose-lowering therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):160-168. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-160-168>
- Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н. Применение различных методик определения спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2019. — Т. 18. — №1. — С. 121-126. [Vasil'ev PV, Erofeev NP, Shishkin AN. The use of various methods for determining the spectral parameters of laser Doppler flowmetry in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2019;18(1):121-126. (In Russ.)]

20. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке особенностей микрогемодикуляции кожи у больных артериальной гипертензией и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал*. — 2015. — №12. — С. 20-26.

[Vasil'ev AP, Strel'tsova NN. Laser doppler flowmetry in assessment of specifics of skin microhemocirculation in hypertensive patients and in its comorbidity with 2 type diabetes mellitus. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;(12):20-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-20-26>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кинтюхина Наталия Павловна**, к.м.н. [Nataliya P. Kintyukhina, MD, PhD]; Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо 11 А, Б [address: 11 A, B Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2740-2793>; Researcher ID: JJF-6274-2023; Scopus Author ID: 57196150750; eLibrary SPIN: 5620-6398; e-mail: natakint@yandex.ru

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н. [Tatiana N. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>; Researcher ID: HIA-059502022; Scopus Author ID: 7005163774; eLibrary SPIN: 5605-8484; e-mail: safotat@mail.ru

Зайцева Галина Валерьевна, к.м.н. [Galina V. Zaitseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-3076>; Researcher ID: AAO-6881-2021; Scopus Author ID: 57202792897; eLibrary SPIN: 992-854; e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Тимошенкова Екатерина Ивановна [Ekaterina I. Timoshenkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2728-650X>; Researcher ID: HKF-1235-2023; e-mail: kattim02@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П., Тимошенкова Е.И. Особенности микроциркуляции век при хроническом смешанном блефарите и сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 422-428. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13097>

TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Zaitseva GV, Kintyukhina NP, Timoshenkova EI. Features of eyelid microcirculation in chronic mixed blepharitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):422-428. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13097>

АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ THE DIABETES DISTRESS SCALE (ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ



© Н.В. Лиходей^{1*}, В.Е. Епишин¹, М.Ф. Калашникова¹, А.М. Каурова¹, М.В. Тулупова¹, Ю.П. Сыч¹, И.Б. Бондарева²

¹Сеченовский Университет, Москва

²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетический дистресс (ДД) относится к негативным эмоциональным или аффективным переживаниям, возникающим в результате жизни в условиях диабета. ДД — одно из самых распространенных психических нарушений наряду с депрессией. Депрессия и диабетический дистресс увеличивают риск смерти при сахарном диабете (СД), способствуют развитию осложнений, связанных с диабетом, снижают качество жизни и увеличивают общие медицинские затраты здравоохранения, являются отрицательным предиктором контроля уровня глюкозы в крови и качества жизни и могут приводить к снижению приверженности к лечению. Выявление данных состояний среди пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (СД1) и (СД2) может способствовать их своевременной коррекции. Для диагностики ДД применяются специализированные опросники для скрининга эмоционального состояния и психо-социальных аспектов.

ЦЕЛЬ. Провести языковую и культурную адаптацию опросника «Шкала дистресса при диабете» (*The Diabetes Distress Scale*) и оценить психометрические свойства русскоязычной версии опросника *DDS* на русскоязычной выборке пациентов с СД1 и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено исследование на выборке из 198 пациентов с СД1 и СД2, собраны данные по применению русскоязычной версии шкалы *DDS*, а также шкал *EQ-5D-5L* (Европейского опросника оценки качества жизни), *SPANE* (Шкалы позитивных и негативных переживаний) и *HADS* (Госпитальной шкалы тревоги и депрессии). Последние три шкалы использовались для оценки конвергентной валидности адаптируемого опросника. Надежность опросника *DDS* оценивалась с помощью коэффициента внутренней согласованности Кронбаха и повторного тестирования участников спустя 1–4 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Факторная структура опросника *DDS* полностью воспроизводится при включении всех 17 вопросов (показатели пригодности измерительной модели: $CFI=0,981$, $RMSEA=0,055$, $TLI=0,967$). Внутренняя согласованность субшкал ($\alpha \in [0,836; 0,874]$) и опросника в целом ($\alpha=0,948$) оценивается как высокая. Получены значимые корреляции адаптируемой методики и ее субшкал со шкалами опросников *EQ-5D-5L*, *SPANE*, *HADS*, наиболее тесные связи ($Rho \in [0,370; 0,437]$, $p<0,01$), что говорит о хорошей внешней валидности адаптируемой методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Русскоязычная версия анкеты *DDS* обладает хорошими психометрическими свойствами, является валидным и надежным инструментом для оценки дистресса среди пациентов с СД1 и СД2 и может быть рекомендована к применению в клинической практике для дифференциальной диагностики депрессии и ДД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Diabetes Distress Scale (DDS)*; «Шкала дистресса при диабете»; диабетический дистресс; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа.

ADAPTATION OF THE DIABETES DISTRESS SCALE ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Natalia V. Likhodey^{1*}, Vitalii E. Epishin¹, Marina F. Kalashnikova¹, Aleksandra M. Kaurova¹, Margarita V. Tulupova¹, Yulia P. Sych¹, Irina B. Bondareva²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetes distress (DD) is the negative emotional or affective experience resulting from living with diabetes. DD is a negative predictor of blood glucose control and quality of life, and may lead to decreased adherence to treatment. To diagnose DD, questionnaires are used to screen the emotional state and psychosocial aspects. In the study, linguistic, cultural adaptation and assessment of the psychometric properties of the Russian version of the questionnaire “The Diabetes Distress Scale” were conducted among patients suffering from T1DM and T2DM.

Patients with diabetes mellitus (DM) have diabetic distress as one of the most common mental disorders along with depression. Depression and diabetic distress increase the risk of death in diabetes, negatively affect treatment adherence and self-monitoring of glycemia. Identification of these conditions among patients with T1DM and T2DM can contribute to their timely correction.



AIM: To carry out linguistic and cultural adaptation of the questionnaire “The Diabetes Distress Scale” and evaluate the psychometric properties of the Russian version of the DDS questionnaire on a Russian-speaking sample of patients with T1DM and T2DM.

MATERIALS AND METHODS: A study was conducted on a sample of 198 patients with T1DM and T2DM; data was collected on the use of the Russian version of the DDS scales, as well as the EQ-5D-5L (European Quality of Life Questionnaire), SPANE (Positive and Negative Experiences Scale) and HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) scales. The last three scales were used to assess the convergent validity of the adapted questionnaire. Reliability of the DDS questionnaire was assessed using Cronbach's α coefficient of internal consistency and participant retest after 1–4 months.

RESULTS: The factor structure of The Diabetes Distress Scale questionnaire is fully reproduced when all 17 questions are included (measurement model fit indicators: CFI=0.981, RMSEA=0.055, TLI=0.967). The internal consistency of the subscales ($\alpha \in [0.836; 0.874]$) and the questionnaire as a whole ($\alpha=0.948$) is assessed as high. Significant correlations of the adapted methodology and its subscales with the scales of the EQ-5D-5L, SPANE, HADS questionnaires were obtained, the closest connections ($Rho \in [0.370; 0.437]$, $p < 0.01$), which indicates good external validity of the adapted methodology.

CONCLUSION: The Russian version of the DDS questionnaire has good psychometric properties. It is a valid and reliable tool for assessing diabetes distress among patients with T1DM and T2DM and can be recommended for use in clinical practice for timely diagnosing depression and DD.

KEYWORDS: *Diabetes Distress Scale (DDS); diabetes distress; type 1 diabetes; type 2 diabetes.*

ОБОСНОВАНИЕ

Психологический стресс может развиваться при многих хронических заболеваниях и признается независимым фактором риска как возникновения, так и прогрессирования болезни [1]. Развитие у человека тяжелого прогрессирующего заболевания — сахарного диабета (СД) оказывает негативное влияние на такие аспекты качества жизни, как свобода выбора питания, трудовая деятельность, физические возможности и уверенность в будущем. Современные подходы к комплексному лечению СД могут оказаться слишком сложными и трудновыполнимыми для пациента. Подобранный схему лечения СД важно интегрировать в повседневную жизнь человека, что необходимо совмещать с проведением регулярного самоконтроля уровня глюкозы в крови, артериального давления, проведения периодического мониторинга различных биохимических показателей, оценки состояния микро- и макрососудистого кровоснабжения с целью профилактики развития сосудистых осложнений. Важно отметить, что все эти лечебно-профилактические мероприятия пациенту необходимо проводить наряду с выполнением текущих жизненных задач, не связанных с диабетом (например, развитие самостоятельности и отделение от семьи в молодом возрасте, выполнение семейных и трудовых ролей в зрелом возрасте). Поэтому неудивительно, что многие испытывают эмоциональный стресс и серьезные мотивационные проблемы, негативно влияющие на приверженность лечению. На этом фоне у многих пациентов повышается частота психических расстройств: депрессивных, тревожных, различных форм психоэмоционального дистресса, расстройств пищевого поведения [1, 2, 3].

По данным крупного многоцентрового исследования INTERPRET-DD, большое депрессивное расстройство на момент обследования было диагностировано у 10,6% пациентов с СД 2 типа (СД2), при этом у 17,0% пациентов наблюдался умеренный и тяжелый уровень депрессивной симптоматики [4]. В российском фрагменте данного исследования текущие депрессивные расстройства наблюдались у 17,0% пациентов с СД2, в то время как наличие этих расстройств в прошлом было зарегистрировано у 15,5% [5].

Анализ результатов по оценке распространенности депрессии среди пациентов с СД показал, что ее частота более чем в три раза выше при СД 1 типа (СД1) и в два раза выше при СД2, чем у лиц, не страдающих данным хроническим заболеванием [6, 7].

Термин «*диабетический дистресс*» (ДД) впервые был предложен группой психологов и психиатров из Диабетического центра Джослин в 1995 г. Эксперты определили ДД как концепцию, отражающую проблемы психосоциальной адаптации, с которыми сталкиваются люди с диабетом. ДД относится к негативным эмоциональным или аффективным переживаниям, возникающим в результате трудностей жизни в условиях диабета, необходимости постоянно заниматься своим заболеванием, независимо от типа диабета. Этот показатель может охватывать тревожность, общий стресс и нарушение сна и является отрицательным предиктором контроля уровня глюкозы в крови и качества жизни. Более того, в ходе сложной адаптации к жизни с диабетом многие пациенты могут чувствовать себя побежденными, теряя мотивацию выполнять лечебные рекомендации. Могут появляться такие эмоциональные реакции, как гнев, чувство вины, перегруженности, выгорание, разочарование, отрицание, страх одиночества. ДД играет важную роль в появлении депрессивных симптомов, но для развития депрессии необходимо его сочетание с другими стрессовыми факторами. Симптомы депрессии и ДД могут взаимно усиливать друг друга. В исследованиях по оценке депрессии или дистресса эти показатели обычно значительно коррелируют между собой (общая дисперсия 20–30%) [5, 6, 8–10]. Вместе с тем дистресс, связанный с диабетом, отличается от депрессии и общего эмоционального неблагополучия. Дистресс при диабете укоренен в повседневном опыте жизни людей с данным заболеванием, тогда как депрессия — это общее чувство депрессивного аффекта, не связанного с конкретным состоянием или опытом.

ДД является одним из самых распространенных психических нарушений у пациентов с СД [11]. По данным когортного исследования MILES-2, тяжелый ДД был зарегистрирован у одного из четырех человек с СД1, у каждого пятого человека с СД2, получающего инсулинотерапию, и каждого десятого человека с СД2, не получающего инсулинотерапию [12].

Депрессия и ДД увеличивают риск смерти при СД, негативно влияют на приверженность лечению и проведение самоконтроля гликемии, способствуют развитию осложнений, связанных с диабетом, снижают качество жизни и увеличивают общие медицинские затраты здравоохранения. Выявление состояний среди пациентов с диабетом может способствовать их своевременной коррекции. Изучению процесса адаптации к жизни пациентов с СД было посвящено много исследований, однако данная тема остается крайне актуальной и в настоящее время [8, 9, 13, 14].

Результаты нескольких систематических обзоров и интервенционных исследований позволяют предположить, что ДД при СД в разных возрастных группах и во всех странах и культурах, где он изучался, является распространенным явлением и может быть барьером на пути к оптимальному эмоциональному благополучию, а также уходу за собой и лечению диабета [1, 15]. Большая часть страданий, которые испытывают люди с диабетом, является следствием их взаимодействия с социальным миром, будь то друзья и семья, более широкие социальные сети или медицинские работники. Эти негативные взаимодействия вызывают и усугубляют некоторые аспекты диабетического расстройства и поднимают вопрос о том, как мы можем это предотвратить. Также появляются доказательства того, что возникновение и усугубление ДД может быть результатом отсутствия взаимопонимания пациента с медицинскими специалистами [9].

Как следствие, мониторинг ДД как часть рутинной клинической помощи включен во многие национальные руководства. Американская диабетическая ассоциация и Международная диабетическая федерация недавно рекомендовали клиницистам регулярно и эффективно оценивать уровень эмоционального стресса среди своих пациентов, используя соответствующие инструменты, такие как валидизированные опросники [14, 16, 17].

Вместе с тем формируется доказательная база, что психологические образовательные программы могут уменьшить ДД. Внедрение необходимых практических знаний в повседневную помощь людям с СД представляет собой актуальную задачу клинической практики [11, 14].

Для диагностики ДД за последние 30 лет были разработаны, валидизированы и протестированы различные диагностические шкалы, среди которых наибольшее признание получили шкалы PAID и DDS.

В 1995 г. для оценки эмоционального состояния пациентов, аспектов психосоциальной адаптации к диабету, когнитивных и поведенческих аспектов была разработана специализированная для СД шкала — Шкала оценки проблемных областей диабета (PAID), состоящая из 20 вопросов. Данный опросник был предназначен для клинического и исследовательского применения, а также для помощи клиницистам в выявлении пациентов с СД, испытывающих высокий уровень стресса, связанного с заболеванием. Шкала PAID до настоящего времени широко используется для измерения эмоционального стресса, связанного с диабетом. В 2014 г. была предложена краткая форма PAID, состоящая из пяти вопросов (PAID-5) [14, 18].

В 2005 г. была разработана шкала DDS (*Шкала дистресса при диабете*). Первоначально опросник состоял из 28 вопросов. В процессе дальнейшего изучения

данная шкала была модифицирована до 17 вопросов. В дальнейшем была подтверждена ее последовательная обобщаемая факторная структура и хорошая внутренняя согласованность и валидность в четырех различных клинических центрах. Опросник DDS позволяет не только оценить степень эмоционального стресса, связанного с диабетом, но допускает рассмотрение четырех различных типов дистресса при диабете, что расширяет возможности включения и планирования различных клинических интервенций.

Опросник включает 4 субшкалы, состоящие из 3–5 вопросов каждая, связанных с дистрессом:

- 1) субшкала эмоционального бремени (например, «чувство подавленности требованиями жизни с диабетом»);
- 2) субшкала дистресса, связанного с врачом (например, «чувство, что мой врач недостаточно серьезно относится к моим опасениям»);
- 3) субшкала дистресса, связанного с режимом лечения, (например, «ощущение, что я недостаточно строго придерживаюсь хорошего плана питания»);
- 4) субшкала межличностного дистресса, связанного с диабетом, (например, «чувство, что мои друзья/семья не понимают, насколько трудной может быть жизнь с диабетом»).

Каждая из шкал позволяет оценить соответствующий аспект диабетического дистресса, а общий балл по 4 шкалам отражает общий уровень дистресса при диабете. Каждый вопрос оценивается по 6-балльной шкале Лайкерта с вариантами ответов от 1 (не проблема) до 6 (очень серьезная проблема). Баллы по пунктам каждой подшкалы суммируются для оценки соответствующего аспекта дистресса, а общий балл дистресса при диабете рассчитывается путем сложения всех 17 пунктов. Более высокие баллы указывают на более высокую степень дистресса. Данный опросник используется как показатель эмоционального стресса, связанного с диабетом, в исследованиях и клинической практике. Суммарное значение шкалы DDS не имеет существенной зависимости от пола пациента, этнической принадлежности, уровня образования или продолжительности диабета. В целом, повышенные общие баллы по DDS были связаны с более молодым возрастом и большей депрессией, использованием инсулина, плохим уходом за собой и повышенным уровнем липидов [19].

Шкала DDS имеет определенные потенциальные преимущества перед предыдущими инструментами. Она короче, и новые подшкалы позволяют напрямую сравнивать четыре различных аспекта дистресса. Это может быть особенно полезно, когда опросник используется для планирования клинического вмешательства. Уровень оценки опросника DDS по шкале Флеша-Кинкейда позволяет предположить, что он должен быть понятен большинству пациентов.

DDS является стабильным, внутренне последовательным, концептуально обоснованным показателем дистресса, связанного с диабетом, для использования в исследованиях и клинической практике. Краткое и простое в применении, оно может служить инструментом для выявления пациентов, испытывающих высокий уровень дистресса, связанного с диабетом, и выявления их конкретных проблем [19].

Шкала DDS защищена авторским правом и доступна для использования при клинических исследованиях, переведена на 38 языков [20], валидизирована во многих странах, в том числе в Японии, Индии, Вьетнаме, Китае, Мексике, Турции, Норвегии, Дании, Нидерландах и других. В настоящем исследовании впервые представлена русскоязычная версия опросника «Шкала дистресса при диабете» DDS (The Diabetes Distress Scale).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является проведение культурной адаптации и валидизации опросника «Шкала дистресса при диабете» (The Diabetes Distress Scale) на русскоязычной выборке пациентов с СД1 и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 198 пациентов с диагнозом СД1 и СД2 в возрасте от 18 до 82 лет (среднее значение = 47,1; стандартное отклонение = 18,62): 48 (24,2%) мужчин и 150 (75,8%) женщин. Среди них у 92 человек (46,5%) был диагностирован СД1, у 105 человек (53%) — СД2 и у одного человека (0,5%) — панкреатогенный СД. Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 45 лет и в среднем составила 13,08 года. Собраны данные по применению русскоязычной версии шкалы DDS, а также шкал EQ-5D-5L (Европейского опросника оценки качества жизни), SPANE (Шкалы позитивных и негативных переживаний) и HADS (Госпитальной шкалы тревоги и депрессии).

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и с помощью интернет-ресурсов (GoogleForms) с сентября 2021 по август 2022 гг.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки: простая случайная выборка.

Дизайн исследования

Одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Анкетирование. Среднее время заполнения опросника — 5–7 минут.

Методы

Набор пациентов в исследование проводился врачом-эндокринологом на базе поликлинического отделения ЛДО №3 и эндокринологического отделения №2 УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включались пациенты с СД1 и СД2, обратившиеся на прием к эндокринологу или проходящие обследование и лечение в эндокринологическом стационаре,

соответствующие критериям включения, подписавшие Информационный листок пациента.

Работа включала процедуру культурной адаптации опросника, проверку надежности и валидности «Шкалы дистресса при диабете», состоящей из 17 вопросов (рис. 1).

Процедура культурной адаптации опросника проведена в соответствии с протоколом, разработанным ISPOR в 2005 г. [21].

1 этап. Опросник был переведен с английского языка несколькими профессиональными переводчиками, командой врачей-эндокринологов и переводчиков была принята объединенная версия, затем произведен обратный перевод объединенной версии на английский язык профессиональным переводчиком, далее сопоставлены перевод и оригинальный текст командой врачей-эндокринологов проведено согласование и коллективная оценка перевода, доработка, вычитка, принятие заключительной объединенной версии перевода.

Далее переведенный опросник был протестирован на группе из 10 пациентов с СД. Была проведена оценка понимания пациентами вопросов анкеты, сложностей при ее заполнении, после чего скорректированы формулировки вопросов и ответов с учетом замечаний респондентов.

Текст обратного перевода согласован и утвержден автором оригинала (William H. Polonsky). Перевод опросника на русский язык отправлен автору для включения в библиотеку переведенных версий DDS.

На 2 этапе была проведена оценка воспроизводимости факторной структуры оригинального опросника на российской выборке и его психометрических свойств по следующим параметрам: валидность (конструктивная, конвергентная, текущая), внутренняя согласованность и ретестовая надежность.

Конвергентная валидность оценивалась при анализе корреляции шкал опросника DDS со шкалами опросников EQ-5D-5L — Европейского опросника оценки качества жизни, SPANE — Шкалы позитивных и негативных переживаний Э. Динера, HADS — Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием прикладной программ IBM SPSS Statistics, version 22 и IBM SPSS Amos version 20.

Для представления описательной статистики количественных показателей демографических и других характеристик включенных в исследование пациентов использовали среднее $\pm$ стандартное отклонение (СО) при незначительных отклонениях от нормального закона распределения или медиану и квартили [Q1; Q3], если графические методы демонстрировали значительное отличие распределения значений показателя от нормального закона. Для описательной статистики по субшкалам опросника DDS использовались параметрические и непараметрические статистические критерии.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Для характеристики тесноты линейной связи между

ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ

Инструкция: Жизнь с диабетом порой может быть сложной. С диабетом может быть связано много сложностей и неприятностей, и они могут значительно различаться по степени выраженности. Проблемы могут варьировать от небольших неприятностей до серьезных жизненных трудностей. Ниже перечислены 17 потенциальных проблемных областей, с которыми могут столкнуться люди с диабетом. Подумайте, в какой степени каждый из 17 пунктов мог Вас огорчать или беспокоить в течение прошлого месяца, и обведите кружком соответствующую цифру.

Пожалуйста, обратите внимание, что мы просим указать степень того, насколько Вас беспокоит проблема, а НЕ просто, есть ли она у Вас или нет. **Если Вы чувствуете, что какой-то из пунктов Вас не беспокоит или не является проблемой, обведите в кружок цифру «1».** **Если он Вас очень беспокоит, обведите в кружок цифру «6».**

	Не проблема	Небольшая проблема	Умеренная проблема	Относительно серьезная проблема	Серьезная проблема	Очень серьезная проблема
1. Ощущение, что диабет отнимает у меня слишком много умственной и физической энергии каждый день.	1	2	3	4	5	6
2. Ощущение, что мой врач недостаточно знает о сахарном диабете и его лечении.	1	2	3	4	5	6
3. Не чувствую уверенности в своей способности справляться с диабетом изо дня в день.	1	2	3	4	5	6
4. Чувство злости, страха и/или подавленности при мысли о жизни с диабетом.	1	2	3	4	5	6
5. Чувство, что мой врач не дает мне достаточно четких рекомендаций о том, как лечить диабет.	1	2	3	4	5	6
6. Чувство, что я недостаточно часто проверяю уровень сахара в крови.	1	2	3	4	5	6
7. Чувство, что у меня будут серьезные отдаленные осложнения диабета, что бы я ни делал.	1	2	3	4	5	6
8. Чувство, что я часто не справляюсь с повседневным лечением диабета (прием назначенных лекарств, контроль уровня сахара в крови, физическая активность, правильное питание при диабете).	1	2	3	4	5	6
9. Ощущение, что друзья или семья недостаточно поддерживают меня в моих действиях по уходу за собой (например, планируя дела, противоречащие моему расписанию, побуждая меня есть «неправильную» пищу).	1	2	3	4	5	6
10. Ощущение, что диабет контролирует мою жизнь.	1	2	3	4	5	6
11. Чувство, что мой врач недостаточно серьезно относится к моим опасениям.	1	2	3	4	5	6
12. Ощущаю, что я недостаточно строго придерживаюсь рекомендованного питания.	1	2	3	4	5	6
13. Чувство, что друзья или семья не понимают, как может быть сложно жить с диабетом.	1	2	3	4	5	6
14. Чувство бремени из-за необходимости жить с диабетом.	1	2	3	4	5	6
15. Ощущение, что у меня нет врача, которого я могу достаточно регулярно посещать по поводу моего диабета.	1	2	3	4	5	6
16. Не чувствую мотивации продолжать самостоятельно контролировать диабет.	1	2	3	4	5	6
17. Ощущение, что друзья или семья не оказывают мне эмоциональной поддержки, которой бы мне хотелось.	1	2	3	4	5	6

Рисунок 1. Шкала дистресса при диабете.

Таблица 1. Описательная статистика по субшкалам DDS

	N	Среднее	Медиана	СО	Минимум	Максимум	Q1	Q3
Эмоциональное бремя	198	15,43	14.0	7,31	5	30	10,0	22,0
Дистресс, связанный с врачом	198	11,21	9.0	6,76	4	24	5,0	17,0
Дистресс, связанный с режимом	198	14,37	13.0	7,01	5	30	9,0	19,3
Дистресс, связанный с межличностными отношениями	198	7,18	6.0	4,70	3	18	3,0	10,0

показателями использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) в рамках научно-исследовательской работы. Выписка из протокола №08-19 от 05.06.2019. Исследование не предполагало какого-либо вмешательства в стратегию лечения. Всем пациентам до проведения анкетирования врачом соисследователем были разъяснены цели и задачи данного проекта, после чего пациент, в случае согласия на участие в исследовании, подписывал «Информационный листок пациента» в двух экземплярах, один из которых выдавался ему на руки.

Разрешение на проведение адаптации и использования опросника было получено от его автора (William H. Polonsky).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обобщенном виде данные описательной статистики по субшкалам опросника DDS, полученные при обследовании всех включенных в обследование 198 пациентов с сахарным диабетом, представлены в табл. 1.

Усредненные значения показателей по всем четырем субшкалам варьируют от 7,18 до 15,43 (при максимуме в 36 баллов). Пациенты с СД наиболее страдают от «эмоционального бремени заболевания» и «дистресса, связанного с режимом», и демонстрируют умеренный уровень дистресса по этим показателям. В меньшей степени они не довольны врачом и межличностными отношениями, демонстрируя легкий или слабый уровень дистресса (усредненные значения 11,21+/-6,76 баллов при максимуме 36 для «врачей» и 7,18+/-4,7 для «отношений»).

Оценка инвариантности факторной структуры опросника

Для подтверждения правомерности выделения четырех субшкал в качестве независимых структурных компонентов в русскоязычной версии опросника DDS был проведен факторный анализ данных.

Для проверки факторной структуры опросника оценки дистресса при диабете «The Diabetes Distress Scale» использовалась процедура подтверждающего факторного анализа. Исходная модель, включающая все 17 утверждений, четыре фактора первого порядка и один фактор второго порядка, продемонстрировала удовлетворительные показатели пригодности (рис. 2 и табл. 2).

Оценка внутренней согласованности шкал опросника осуществлялась с помощью расчета коэффициента альфа Кронбаха. Результаты приведены в табл. 3 и 4.

Полученные значения альфа Кронбаха варьируют в диапазоне от 0,836 до 0,874 по субшкалам и 0,948 — по опроснику в целом, что соответствует высокой внутренней согласованности шкал.

Оценка внешней валидности шкал опросника

Валидность содержания опросника DDS оценивалась на основании согласованности показателей опросника с оценками по данным других шкал. Для этого были рассчитаны коэффициенты корреляций шкал адаптируемого опросника DDS со шкалами опросников: EQ-5D-5L — опросник по здоровью, SPANE — шкала позитивных и негативных переживаний Э. Динера, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии. Результаты приведены в таблицах 5, 6, 7.

Оценка ретестовой надежности шкал опросника

С целью оценки ретестовой надежности методики был проведен второй этап исследования, в котором принял участие 101 респондент из исходной выборки. В среднем между этапами проходило 2 месяца (интервал варьировался от 1 до 4 месяцев). Результаты приведены в таблице 8.

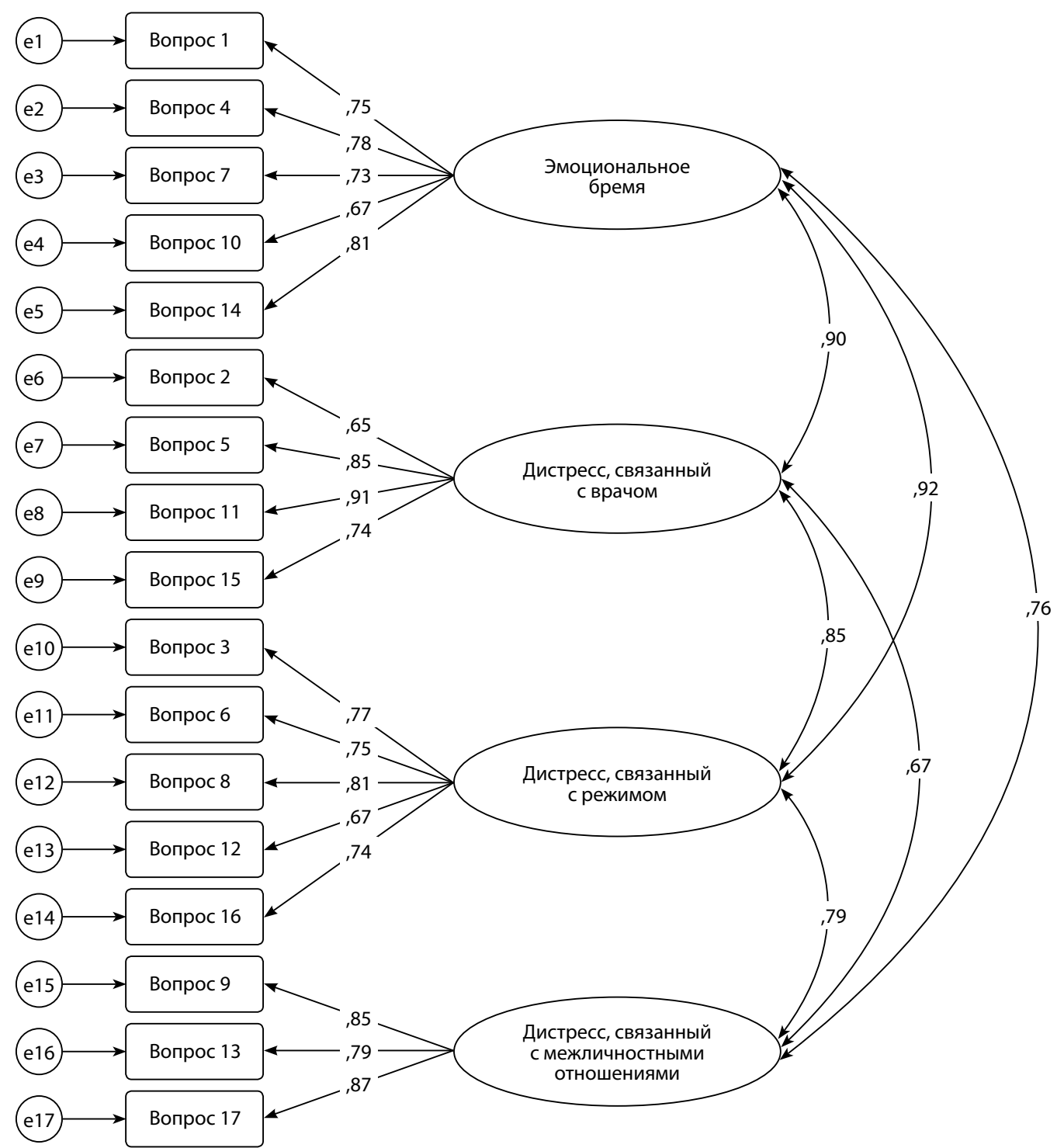


Рисунок 2. Факторная структура русскоязычной версии опросника DDS.
Примечание. На стрелках схемы указаны оцененные факторные веса.

Таблица 2. Показатели пригодности итоговой модели

	Хи-квадрат	p-значение	CFI	RMSEA	AIC	TLI
Итоговая модель	128,523	0,000	0,981	0,055	128,523	0,967

Примечание. CFI — Comparative Fit Index (сравнительный индекс соответствия); RMSEA — Root Mean Square Error of Aproximation (среднеквадратичная ошибка аппроксимации); AIC — Akaike Information Criterion (информационный критерий Акайке); TLI — Tucker-Lewis Index (индекс Такера-Льюиса).

Таблица 3. Внутренняя согласованность шкал русскоязычной версии опросника «Шкала дистресса при диабете»

Шкала	Альфа Кронбаха
Эмоциональное бремя	0,864
Дистресс, связанный с врачом	0,836
Дистресс, связанный с режимом	0,869
Дистресс, связанный с межличностными отношениями	0,874
Дистресс при диабете	0,948

Таблица 4. Изменение внутренней согласованности

Субшкала	Альфа Кронбаха	Пункт	Изменение альфа Кронбаха при удалении пункта по субшкале/ по шкале
Эмоциональное бремя	0,864	1. Ощущение, что диабет отнимает у меня слишком много умственной и физической энергии каждый день	0,869/0,946
		4. Чувство злости, страха и/или подавленности при мысли о жизни с диабетом	0,813/0,944
		7. Чувство, что у меня будут серьезные отдаленные осложнения диабета, что бы я ни делал	0,841/0,945
		10. Ощущение, что диабет контролирует мою жизнь	0,839/0,946
		14. Чувство бремени из-за необходимости жить с диабетом	0,814/0,945
Дистресс, связанный с врачом	0,836	2. Ощущение, что мой врач недостаточно знает о сахарном диабете и его лечении	0,882/0,947
		5. Чувство, что мой врач не дает мне достаточно четких рекомендаций о том, как лечить диабет	0,726/0,944
		11. Чувство, что мой врач недостаточно серьезно относится к моим опасениям	0,731/0,944
		15. Ощущение, что у меня нет врача, которого я могу достаточно регулярно посещать по поводу моего диабета	0,803/0,947
Дистресс, связанный с режимом	0,869	3. Не чувствую уверенности в своей способности справиться с диабетом изо дня в день	0,841/0,944
		6. Чувство, что я недостаточно часто проверяю уровень сахара в крови	0,848/0,945
		8. Чувство, что я часто не справляюсь с повседневным лечением диабета (прием назначенных лекарств, контроль уровня сахара в крови, физическая активность, правильное питание при диабете)	0,819/0,944
		12. Ощущаю, что я недостаточно строго придерживаюсь рекомендованного питания	0,844/0,946
		16. Не чувствую мотивации продолжать самостоятельно контролировать диабет	0,851/0,945
Дистресс, связанный с межличностными отношениями	0,874	9. Ощущение, что друзья или семья недостаточно поддерживают меня в моих действиях по уходу за собой (например, планируя дела, противоречащие моему расписанию, побуждая меня есть «неправильную» пищу)	0,818/0,945
		13. Чувство, что друзья или семья не понимают, как может быть сложно жить с диабетом	0,864/0,946
		17. Ощущение, что друзья или семья не оказывают мне эмоциональной поддержки, которой бы мне хотелось	0,782/0,946

Таблица 5. Взаимосвязи шкал опросников EQ-5D-5L и DDS, коэффициент корреляции (Ро-Спирмена)

EQ-5D-5L	Эмоциональ- ное бремя	Дистресс, связанный с врачом	Дистресс, связанный с режимом	Дистресс, связанный с межлич- ностными отношениями	Дистресс при диабете
Подвижность	0,114	-0,136	-0,047	0,020	-0,014
Уход за собой	0,121	-0,062	0,087	0,086	0,066
Повседневная деятельность	0,333**	0,067	0,180*	0,262**	0,239**
Боль, дискомфорт	0,263**	0,010	0,100	0,103	0,141*
Тревога, депрессия	0,419**	0,223**	0,308**	0,379**	0,378**
Оценка состояния здоровья	-0,205**	0,067	-0,075	-0,161*	-0,103

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Таблица 6. Взаимосвязи шкал опросников SPANE и DDS, коэффициент корреляции (Ро-Спирмена)

SPANE	Эмоциональ- ное бремя	Дистресс, связанный с врачом	Дистресс, связанный с режимом	Дистресс, связанный с межлич- ностными отношениями	Дистресс при диабете
Позитивные эмоции	-0,243**	0,064	-0,077	-0,130	-0,111
Негативные эмоции	0,436**	0,231**	0,269**	0,364**	0,370**
Соотношение позитивных и негативных переживаний	-0,389**	-0,099	-0,199**	-0,284**	-0,277**

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Таблица 7. Взаимосвязи шкал опросников HADS и DDS, коэффициент корреляции (Ро-Спирмена).

HADS	Эмоциональ- ное бремя	Дистресс, связанный с врачом	Дистресс, связанный с режимом	Дистресс, связанный с межлич- ностными отношениями	Дистресс при диабете
Тревога	0,454**	0,300**	0,372**	0,406**	0,437**
Депрессия	0,379**	0,120	0,263**	0,343**	0,312**

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Таблица 8. Оценка ретестовой надежности Шкалы дистресса при диабете

Коэффициент корреляции (Ро-Спирмена)	
Эмоциональное бремя	0,788**
Дистресс, связанный с врачом	0,609**
Дистресс, связанный с режимом	0,674**
Дистресс, связанный с межличностными отношениями	0,710**
Дистресс при диабете	0,719**

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Полученные для всех шкал и опросника в целом высокие значимые коэффициенты корреляции между оценками при первом и втором замерах свидетельствуют о хорошей ретестовой надежности опросника DDS.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение результатов

Полученные результаты демонстрируют инвариантность (неизменность) факторной структуры оригинального опросника для русскоязычной выборки. Показатели пригодности измерительной модели соответствуют рекомендованным ($CFI=0,981$, $RMSEA=0,055$, $TLI=0,967$).

Внутренняя согласованность шкал адаптируемой методики, оцененная с помощью коэффициента альфа Кронбаха, продемонстрировала хороший уровень внутренней согласованности по шкале в целом (0,948) и для отдельных субшкал (от 0,836 для субшкалы «дистресс, связанный с врачом» до 0,874 для субшкалы «дистресс, связанный с межличностными отношениями»).

Оценка конвергентной валидности с помощью корреляционного анализа между шкалами адаптируемой методики и опросников EQ-5D-5L, SPANE и HADS продемонстрировала значимые корреляции между большинством субшкал данных методик. Наибольшее количество значимых корреляций было получено с субшкалами «эмоциональное бремя», «дистресс, связанный с режимом», «дистресс, связанный с межличностными отношениями», относящимися к состоянию эмоционального стресса а также с общим показателем по адаптируемой методике ($r \in [0,370; 0,437]$, $p < 0,01$), что говорит о хорошей внешней валидности. Не было выявлено значимых корреляций между шкалами «Подвижность» и «Уход за собой» опросника EQ-5D-5L ни с одной субшкалой DDS. Такая картина, на наш взгляд, объясняется тем фактом, что выраженных ограничений, связанных с подвижностью и повседневным уходом за собой, такое заболевание, как СД, само по себе не накладывает, а следовательно, ожидать значимого вклада этих переменных в уровень переживаемого дистресса не следует. Шкала «Боль и дискомфорт» опросника EQ-5D-5L продемонстрировала значимую корреляционную связь только с субшкалой «Эмоциональное бремя» опросника DDS и не показала корреляций с субшкалами, относящимися к режиму, взаимодействию с врачом и межличностными отношениями, что является вполне закономерным результатом. Также ожидаемыми является отсутствие значимых корреляционных связей всех субшкал опросника DDS, кроме субшкалы «Эмоциональное бремя» со шкалой позитивных эмоций опросника SPANE при значимых корреляциях со шкалой негативных эмоций, отражающих аффективный компонент дистресса. Отсутствие значимой корреляции шкалы «Депрессия» опросника HADS с субшкалой «Дистресс, связанный с врачом», по нашему мнению, может быть объяснено характерным для депрессивного состояния переживанием собственной вины и беспомощности без выраженного стремления к обвинению других. Оценка ретестовой надежности показала значимые корреляции по всем субшкалам опросника и по общему баллу, находящиеся в диапазоне от 0,609 до 0,788 ($p < 0,01$). При оценке психических состояний, к которым относится ДД такие значения могут рассматриваться как достаточ-

ные, поскольку речь идет не об устойчивых личностных чертах или способностях. Между замерами могут происходить заметные изменения в состоянии здоровья, социальной ситуации респондента, что закономерно отражается на его эмоциональном состоянии.

Обобщенные данные исследований свидетельствуют о том, что ранний скрининг, профилактика и лечение депрессии или диабетического дистресса могут привести к лучшему самоконтролю диабета и улучшению качества жизни людей с диабетом [10, 15].

Результаты проведенного исследования хорошо согласуются с имеющимися в литературе данными о связи ДД с показателями депрессии и качества жизни пациентов с СД [10–12, 19]. Высокие уровни дистресса при диабете связаны с большими показателями депрессивной симптоматики, что в свою очередь затрагивает качество жизни пациентов с СД и их приверженность лечению — одну из центральных проблем в клинике хронических заболеваний вообще и в сопровождении пациентов с СД в частности.

Репрезентативность выборок

Необходимо отметить, что выборка исследования не была однородной с точки условий проведения тестирования (часть пациентов обследовалась в стационаре, другая часть пациентов наблюдалась амбулаторно), типа СД (в исследование были включены как пациенты с диагнозом СД1, так и СД2), возраста (от 18 до 82 лет), длительности заболевания (от нескольких месяцев до 45 лет).

Сопоставление с другими публикациями

Русскоязычная версия Шкалы дистресса при диабете не публиковалась ранее в нашей стране. Опросник и в настоящее время используется во всех странах мира.

Ограничения исследования

Для более объективной оценки чувствительности методики в качестве внешнего критерия, помимо методов самоотчета, необходимо сопоставить результаты, полученные в ходе анализа опросника, с данными объективного наблюдения, что, конечно, связано с рядом серьезных затруднений, основное из которых — осведомленность участников таких исследований о факте наблюдения. Кроме прочих ограничений исследования следует отметить, что обратный перевод осуществлялся не носителем языка, а русскоязычным переводчиком.

Направления дальнейших исследований

Русскоязычную версию Шкалы дистресса при сахарном диабете в дальнейшем планируется использовать для изучения приверженности лечению на более широкой выборке пациентов с СД1 и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторная структура адаптируемого оригинального опросника DDS впервые воспроизводится на российской выборке пациентов с СД и демонстрирует хорошие показатели пригодности. Полученные корреляции со шкалами опросников EQ-5D-5L, SPANE, HADS подтверждают внешнюю валидность адаптируемой методики, а следовательно, возможность ее использования в научной и практической

работе с пациентами с СД. Шкалы могут использовать медицинские работники для оценки ДД при СД1 и СД2 на разных этапах терапии с течением времени, а также для облегчения оценки проведенной коррекции лечения. Предполагается, что в будущем эта шкала будет полезна не только в научных исследованиях, но и на практике в качестве удобного инструмента оценки приверженности к лечению пациентов с СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках проведения научно-исследовательские работы. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Лиходей Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных, интерпретация результатов, написание статьи; Епшин В.Е. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования,

в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Калашникова М.Ф. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретацию результатов, написание статьи; Каурова А.М. — существенный вклад в получение, анализ данных, интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Тулупова М.В. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Сыч Ю.П. — получение, анализ данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Бондарева И.Б. — анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность автору опросника DDS, доктору William H. Polonsky, PHD, CDE, Behavioral Diabetes Institute and University of California, San Diego, California за разрешение использовать шкалу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):547-560. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64>
- Tai LA, Tsai LY, Lin CH, Chiu YC. Depressive symptoms and daily living dependence in older adults with type 2 diabetes mellitus: the mediating role of positive and negative perceived stress. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05273-y>
- Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., и др. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4. — С. 43-47. [Shishkova YuA, Motovilov OG, Surkova EV, i dr. Kachestvo zhizni bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa molodogo vozrasta // *Sakharnyy diabet*. 2010;13(4):43-47. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6056>
- Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, et al. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabet Med*. 2018;35(6):760-769. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13611>
- Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Агамамедова И.Н., и др. Психические расстройства при сахарном диабете 2-го типа // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021. — Т. 121. — №7. — С. 22-30. [Bobrov AE, Starostina EG, Agamamedova IN, i dr. Mental disorders in type 2 diabetes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* — *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):22-30. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071225>
- Waheed U, Heald AH, Stedman M, et al. Distress and Living with Diabetes: Defining Characteristics Through an Online Survey. *Diabetes Ther*. 2022;13(9):1585-1597. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01291-3>
- Farooqi A, Gillies C, Sathanapally H, et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without Type 1 and Type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.11.001>
- Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // *ПМЖ*. — 2017. — №22. — С. 1613-1620. [Starostina EG, Volodina MN, Starostin IV, Bobrov AE. Depressiya i sakharnyy diabet kak komorbidnyye zabolevaniya. *RMZh*. 2017;22:1613-1620. (In Russ).]
- Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med*. 2020;37(3):393-400. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14157>
- Boehmer K, Lakkad M, Johnson C, Painter JT. Depression and diabetes distress in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2023;17(1):105-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.11.003>
- Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, et al. The Importance of Addressing Depression and Diabetes Distress in Adults with Type 2 Diabetes. *J Gen Intern Med*. 2019;34(2):320-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4705-2>
- American Diabetes Association. Diabetes and Emotional Health Workbook. Chapter 3. Available from: https://professional.diabetes.org/sites/default/files/media/ada_mental_health_workbook_chapter_3.pdf
- McGrath N, McHugh S, Racine E, et al. Barriers and enablers to screening and diagnosing diabetes distress and depression in people with type 2 diabetes mellitus: A qualitative evidence synthesis. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(6):923-936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.007>
- Lee EH, Lee YW, Lee KW, Kim YS, Nam MS. Measurement of diabetes-related emotional distress using the Problem Areas in Diabetes scale: Psychometric evaluations show that the short form is better than the full form. *Health Qual Life Outcomes*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0142-z>
- Fisher L, Mullan JT, Arean P, et al. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care*. 2010;33(1):23-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1238>
- Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, et al. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2126-2140. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017;40(2):287. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017;40(5):726
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S68-S96. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S005>
- Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The Problem Areas in Diabetes Scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care*. 1997;20(5):760-6. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.20.5.760>
- Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005;28(3):626-31. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.626>
- <https://behavioral diabetes.org/scales-and-measures/#1640736452460-7419c58b-9d36>
- Wild D, Grove A, Martin M, et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лиходей Наталья Вячеславовна** [Natalia V. Likhodey, MD]; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>; Scopus Author ID: 56901480400; Author ID: 934400; eLibrary SPIN: 4022-9955; e-mail: nettle_l@yahoo.com

Епишин Виталий Евгеньевич, к.п.н. [Vitalii E. Epishin, PhD in Psychology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-826X>; WOS Researcher ID: AAO-5061-2021; Scopus Author ID: 57218626899; AuthorID: 1072083; eLibrary SPIN: 6427-3166; e-mail: v.e.epishin@gmail.com

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; Scopus Author ID: 55512208400; eLibrary SPIN: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Каурова Александра Михайловна, психолог [Aleksandra M. Kaurova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-9361>; e-mail: alkwa@yandex.ru

Тулупова Маргарита Вадимовна, психолог [Margarita V. Tulupova, psychologist]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3832-2386>; e-mail: margeri.tulupova@yandex.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н., доцент [Yulia P. Sych, MD, PhD, Associated Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; Scopus Author ID: 57219462677; eLibrary SPIN: 3406-0978; e-mail: juliasytch@mail.ru

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор [Irina B. Bondareva, PhD in Biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>; eLibrary SPIN: 1631-3470; e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Лиходей Н.В., Епишин В.Е., Калашникова М.Ф., Каурова А.М., Тулупова М.В., Сыч Ю.П., Бондарева И.Б. Адаптация шкалы The Diabetes Distress Scale (Шкала дистресса при диабете) на русскоязычной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 429-440. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>

TO CITE THIS ARTICLE:

Likhodey NV, Epishin VE, Kalashnikova MF, Kaurova AM, Tulupova MV, Sych YP, Bondareva IB. Adaptation of The Diabetes Distress Scale on a Russian-speaking sample of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):429-440. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В РАЗНЫЕ ВАРИАНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19



© С.А. Алтынбекова^{1*}, В.В. Фадеев², Ж. Абылайулы¹, С.В. Большакова¹

¹Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. С момента появления коронавирусной инфекции в клинической практике особое внимание уделялось ее острой фазе. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос прямого и косвенного воздействия на пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) после выздоровления от коронавирусной инфекции.

ЦЕЛЬ. Определить клинко-лабораторные особенности постковидного периода у больных СД2 в разные периоды инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено описательное ретроспективное исследование с использованием электронных медицинских карт 134 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Большую часть пациентов составили женщины, распределение по возрасту и по полу в группах не различалось ($p=0,384$ и $p=0,207$). В периоде «Омикрон» наблюдалось меньшее количество сопутствующих заболеваний и меньшее количество госпитализированных пациентов по сравнению с другими группами ($p<0,0167$). При изучении состояний, связанных с сахарным диабетом, частое мочеиспускание присутствовало только у пациентов периода «Альфа», а частота гипогликемии, гипергликемии, степень хронической болезни почек (ХБП) и проявлений полинейропатии не различались между группами ($p>0,0167$). При изучении впервые выявленных заболеваний разница оказалась статистически значимой только в отношении заболеваний опорно-двигательного аппарата (16,7% «Альфа» против 30,2% «Дельта» против 3,7% «Омикрон», $p=0,015$). При изучении лабораторных показателей была обнаружена разница в отношении тромбоцитов и АЧТВ: медианы тромбоцитов были статистически значимо ниже в группах «Альфа» и «Дельта» по сравнению с группой «Омикрон» ($210 (179,2-249,7) 10^9/л$ и $218 (196,5-281) 10^9/л$ против $255 (208-327) 10^9/л$ соответственно, $p=0,016$); АЧТВ был статистически значимо более продолжительным для «Альфа» и «Дельта» по сравнению с «Омикрон» $28 (23,6-31,3)$ сек против $30,3 (26,1-34,9)$ сек против $27,1 (22,4-30,3)$ сек соответственно ($p=0,013$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данные реальной клинической практики позволяют проследить за развитием новой симптоматики и новых заболеваний пациента в постковидном периоде. Пациенты с СД во временной вариант-ассоциированный период «Омикрон» имели меньший риск развития новых симптомов и заболеваний. Необходимо внедрять решения для контроля целевых показателей HbA_{1c} через медицинские информационные системы и повышать стандарты качества репортирования симптоматики пациентов для более точного анализа данных реальной клинической практики (Real world data, RWD).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; постковидный синдром; цитокины; SARS-CoV-2.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS OF THE POST-COVID PERIOD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES, INFECTED DURING DIFFERENT VARIANT-ASSOCIATED PERIODS OF COVID-19

© Saule A. Altynbekova^{1*}, Valentin V. Fadeev², Zhagentkhan Abilayuly¹, Svetlana V. Bolshakova¹

¹S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Since the emergence of coronavirus infection in clinical practice, particular attention has been paid to its acute phase. However, to date, the direct and indirect impact on patients with type 2 diabetes mellitus after recovery from coronavirus infection remains an open question.

OBJECTIVE: To determine the clinical and laboratory features of the post-COVID period in patients with type 2 diabetes mellitus during different phases of the infection.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive retrospective study was conducted using the electronic medical records of 134 patients who had recovered from coronavirus infection.

RESULTS: The majority of the patients were women, with no significant differences in age and gender distribution across the groups ($p=0.384$ and $p=0.207$, respectively). During the «Omicron» period, there were fewer comorbidities and fewer hospitalized patients compared to the other groups ($p<0.0167$). Regarding diabetes-related conditions, frequent urination was observed only in patients during the «Alpha» period, while the frequency of hypoglycemia, hyperglycemia, the severity of chronic kidney disease, and manifestations of polyneuropathy did not differ significantly between the groups ($p>0.0167$). When ex-



aming newly diagnosed diseases, a statistically significant difference was found only in musculoskeletal disorders (16.7% in «Alpha» vs. 30.2% in «Delta» vs. 3.7% in «Omicron», $p=0.015$). In the analysis of laboratory indicators, a difference was detected in platelet counts and activated partial thromboplastin time (APTT): median platelet counts were significantly lower in the «Alpha» and «Delta» groups compared to the «Omicron» group (210 [179.2–249.7] $\times 10^9/L$ and 218 [196.5–281] $\times 10^9/L$ vs. 255 [208–327] $\times 10^9/L$, respectively, $p=0.016$). The APTT was significantly longer for «Alpha» and «Delta» compared to «Omicron» (28 [23.6–31.3] seconds vs. 30.3 [26.1–34.9] seconds vs. 27.1 [22.4–30.3] seconds, respectively, $p=0.013$).

CONCLUSION: Real-world data allow tracking the development of new symptoms and diseases in patients during the post-COVID period. Patients with type 2 diabetes mellitus during the «Omicron» variant-associated period had a lower risk of developing new symptoms and diseases. It is necessary to implement solutions for monitoring target HbA_{1c} levels through medical information systems and to enhance reporting standards for patient symptoms to enable more accurate analysis Real world data (RWD).

KEYWORDS: diabetes mellitus, post-COVID syndrome, cytokines, SARS-CoV-2.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время признано, что SARS-CoV-2 ответствен не только за острую фазу инфекции, но и за многие долгосрочные симптомы после выздоровления [1–4]. Сообщения о распространенности сохраняющихся симптомов после заражения COVID-19 варьируются от 32,6 до 87% госпитализированных пациентов [3, 4]. Известно, что наличие ряда сопутствующих заболеваний осложняет течение COVID-19 [5], и для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) характерны более высокая частота осложнений и смертность от COVID-19 [6].

Для пациентов с СД2 риски повышаются и при состоянии «long COVID-19» [7]. Состояние «long-COVID-19», или «постковидный синдром», характеризуется развитием клинических симптомов и синдромов, которые развиваются во время или после заражения SARS-CoV-2, продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативной причиной [1, 8]. Проявления постковидного синдрома могут включать усталость, одышку, постуральную тахикардию, аритмию, когнитивные нарушения, нарушения сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, мышечную боль, проблемы с концентрацией внимания и головную боль [9–11]. Имеются систематические обзоры, описывающие более 50 симптомов, связанных с постковидным синдромом [12]. В связи с этим представляется интересным изучение его особенностей у пациентов с СД2.

Известно, что у трети пациентов с коморбидными состояниями развивается постковидный синдром [13], при этом у пациентов с СД2 он наиболее продолжительный и непредсказуемый [14, 15].

Имеются данные о том, что для варианта SARS-CoV-2 «Омикрон» характерно более быстрое восстановление и короткий период постковидного синдрома по сравнению с другими вариантами COVID-19 [16–19], что позволяет говорить о вариант-ассоциированных периодах инфекции. При этом в имеющихся целевых обзорных работах о пациентах с СД2 и постковидным синдромом не отображена информация о связи тяжести состояния пациентов с разными вариантами вируса [7]. Для ее получения возможно использование записей медицинских информационных систем [20]. Данные из реальной клинической практики (Real world data, RWD) в литературе обычно определяют как данные, которые не собираются в обычных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [21], и предполагается, что они собираются из таких источников, как базы данных, обзоры медицинских карт пациентов и реестры, а также проспективные и ретроспективные исследования

[22, 23]. Они признаются ценными источниками информации, которая дополняет данные РКИ [20–23].

Для сбора и анализа данных об имеющихся заболеваниях и симптомах у пациентов с СД2 в постковидный период, заболевших в различные вариант-ассоциированные периоды COVID-19, было принято решение о проведении данного RWD-исследования с последующим формированием подхода к оценке этих пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования был сбор и анализ данных о существующих заболеваниях и симптомах, возникающих у пациентов с СД2 в постковидный период, заболевших в разные вариант-ассоциированные периоды COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. RWD-исследование с использованием данных пациентов, обратившихся после коронавирусной инфекции КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4» г. Алматы, Казахстан.

Время исследования. Изучены данные пациентов в период с 2020 по 2022 гг.

Изучаемые популяции

Пациенты были разделены на 3 группы наблюдения согласно вариант-ассоциированным периодам заболеваемости. Для получения данных использовалась медицинская информационная система (МИС) Damumed. Использовалась возможность просмотреть записи о пациенте, совершенные в других стационарах и структурах первичного звена здравоохранения.

Вариант-ассоциированные периоды COVID-19

Периоды были разделены на три группы: «Альфа» — с июня 2020 по июнь 2021 г., «Дельта» — с июля 2021 по декабрь 2021 г. и «Омикрон» — с февраля 2022 до июня 2022 г.

Критерии включения

(1) Установленный диагноз СД2, возраст ≥ 18 лет; (2) положительный ПЦР-тест на коронавирус, исследование проводилось на этапе диагностики коронавирусной инфекции и по окончании домашнего карантина пациента, в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения коронавирусной инфекции.

Критерии исключения

(1) Отсутствие записей о последующих визитах пациента к врачу, которые следовали после установления диагноза COVID-19 в МИС, (2) смерть от всех причин в течение периода наблюдения.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

При формировании выборки использовался способ простого случайного отбора.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное неконтролируемое исследование.

Методы

Для изучения постковидного периода у пациентов с СД2 в разные периоды инфекции анализировались: (1) пол, (2) возраст, (3) принадлежность к вариант-ассоциированному периоду COVID-19, (4) наличие коморбидных состояний, (5) следующие лабораторные показатели: (а) клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, гематокрит, MCH, MCHC, MCV, RDW, тромбоциты), (б) биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, АлТ, АсТ, общий билирубин, холестерин, глюкоза, HbA_{1c}, СРБ), (с) коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, МНО) и D-димер.

Первичные конечные точки: (1) группа исходов, связанная с СД2: уровень глюкозы, гипогликемия, гипергликемия, хроническая болезнь почек (ХБП), креатинин, СКФ, онемение нижних конечностей, частое мочеиспускание.

Вторичные конечные точки: (1) впервые выявленные заболевания, (2) зарегистрированные симптомы.

Определение гипогликемии и гипергликемии

В некоторых РКИ подтвержденные гипогликемические события определялись как уровень глюкозы в крови <3,1 ммоль/л (РКИ, n=14; RWD, n=7), а в других исследованиях — как уровень глюкозы в крови <3,9 ммоль/л с симптомами или без них (РКИ, n=4; RWD, n=2), и считались подтвержденными или легкими/умеренными событиями [20]. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) определяет гипогликемию как концентрацию глюкозы в крови <3,9 ммоль/л [24], однако различные документы рассматривают гипогликемию в диапазоне от <3,9 до <3,0 ммоль/л [25]. У здоровых людей уровень глюкозы в крови часто падает ниже 3,9 ммоль/л; следовательно, уровни 3,5–4,0 ммоль/л вряд ли будут иметь клиническое значение [25, 26]. Учитывая разнообразные аргументы, в рамках данного исследования гипергликемия определялась, как $\geq 7,0$ ммоль/л, гипогликемия <3,9 ммоль/л, что соответствует консенсусам по RWD-исследованиям и данным клинических рекомендаций Республики Казахстан [20, 27].

Оценка других лабораторных показателей

Для оценки были взяты нормы, применяемые в лаборатории КГП на ПХВ «Городская поликлиника №4»: гемоглобин: мужчины — 130–160 г/л, женщины — 120–140 г/л; эритроциты: мужчины — $4,0\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, женщины — $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты: $4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$; ге-

матокрит: мужчины — 40–52%, женщины — 36–48%; MCV: 80–100 фл; MCHC: 310–370 г/л; MCH: 27–34 пг; RDW: 11,5–14,5%; тромбоциты: $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ: мужчины — 1–10 мм/ч, женщины — 2–15 мм/ч; общий белок: 65–85 г/л; мочевины: 2,5–8,3 ммоль/л; креатинин: мужчины — 62–115 мкмоль/л, женщины — 53–97 мкмоль/л; АлТ: 7–56 Ед/л; АсТ: 10–40 Ед/л; общий билирубин: 3,4–17,1 мкмоль/л; общий холестерин: менее 5,2 ммоль/л; СРБ: менее 5 мг/л; АЧТВ: 21,1–36,5 сек; фибриноген: 2,0–4,0 г/л; ПТИ: 80–120%; МНО: 0,8–1,2; D-димер: менее 500 нг/мл.

Зарегистрированные симптомы

Клинические симптомы, такие как слабость, потливость, кашель, боль в суставах, кардиологические симптомы (боль за грудиной и аналогичные описания, которые можно определить, как боль за грудиной, учащенное сердцебиение, одышка при физической нагрузке и другие описания, которые можно было бы отнести к кардиологическим симптомам), неврологические симптомы (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, боль в спине, судороги в конечностях и другие, которые можно было считать неврологическими симптомами), и другие жалобы были проанализированы однократно в течение первых трех месяцев при первичном приеме врача после перенесенной коронавирусной инфекции.

Статистический анализ

Описательная статистика представлялась в виде пропорций (%) для категориальных переменных и в виде медианы с межквартильными размахами (25-й и 75-й процентиля) для количественных данных. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с построением нормального вероятностного графика. Поскольку распределение величин показателей не соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в независимых группах использовали критерий множественного сравнения Краскела-Уоллиса. Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Учитывая множественное сравнение, различия считали статистически значимыми с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$). Все анализы проводились с использованием программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), версия 19.0.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по этике исследований НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» (№2 (125) от «23» февраля 2022 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данное исследование были включены 134 пациента с СД2. Большую часть пациентов во всех исследуемых группах составили женщины, половое распределение в группах значимо не различалось ($p=0,207$). Группы отличались по структурам заболеваний: артериальная гипертензия и группа «другие хронические заболевания» реже встречались у пациентов в вариант-ассоциированный период «Омикрон» ($p=0,0001$ и $p=0,0001$). Получаемая

Таблица 1. Демографические данные

Варианты COVID-19 Характеристика	Альфа, n (%) (n=54)	Дельта, n (%) (n=53)	Омикрон, n (%) (n=27)	p
Пол, n (%)				
• мужской	18 (33,3)	14 (26,4)	4 (14,8)	0,207
• женский	36 (66,7)	39 (53)	23 (85,2)	
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	63,5 [58,75; 72]	69 [60; 75]	68 [54; 76]	0,384
Сопутствующее заболевание				
АГ, n (%)	45 (83,3)	49 (92,5)	14 (51,9)	0,0001
ИБС, n (%)	30 (55,6)	25 (47,2)	6 (22,2)	0,017
Другие хронические заболевания, n (%)	34 (63)	31 (58,5)	4 (14,8)	0,0001
ССП				
Инсулинотерапия, n (%)	13 (24,1)	10 (18,9)	5 (18,5)	0,758
Другие ССП, n (%)	41 (75,9)	43 (81,1)	22 (81,5)	
Госпитализация, n (%)				
• не потребовалась	12 (22,2)	16 (30,2)	19 (70,4)	0,0001
• потребовалась	42 (77,8)	37 (69,8)	8 (29,6)	

Примечание. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$). Различия количественных показателей между группами оценивались с использованием критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$).

Аббревиатуры. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССП — сахароснижающие препараты.

сахароснижающая терапия включала инсулин и другие гипогликемические препараты, применение которых было сопоставимо между группами ($p=0,758$). При этом отмечено, что большая часть пациентов периода «Омикрон» находилась на амбулаторном лечении (70,4%), тогда как в период «Альфа» и «Дельта» большая часть пациентов находилась на стационарном лечении — 77,8 и 69,8% соответственно (табл. 1).

В отношении состояний, связанных с течением СД2, было выявлено, что частота гипогликемий (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) и гипергликемий (7 ммоль/л

и более) натошак статистически не отличались внутри популяций. Показатели функции почек также представлены однородно ($p > 0,0167$), признаки нейропатии в жалобах были отмечены только для пациентов в периоде «Дельта» ($p=0,212$), при этом частое мочеиспускание присутствовало в качестве жалобы только у пациентов периода «Альфа» (7,4%, $p=0,047$), что может косвенно свидетельствовать о худшем контроле заболевания. Однако после применения поправки Бонферрони статистическая значимость между группами не была установлена ($p > 0,0167$) (табл. 2).

Таблица 2. Показатели и состояния, связанные с течением сахарного диабета

COVID-19 Показатели	Альфа, n (%) (n=54)	Дельта, n (%) (n=53)	Омикрон, n (%) (n=27)	p
Глюкоза, Ме [Q1; Q3], ммоль/л	7,3 [5,8; 10,7]	7,5 [5,4; 9,8]	6,7 [4,9; 9,6]	0,277
Категории уровня глюкозы				
Гипогликемия, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (3,7)	0,905
Гипергликемия, n (%)	31 (57,4)	30 (56,6)	13 (48,1)	
Норма, n (%)	22 (40,7)	21 (39,6)	13 (48,1)	
ХБП				
Креатинин, Ме [Q1; Q3], мкмоль/л	70 [58; 91]	72 [61,5; 85,5]	78 [64; 84]	0,377
рСКФ, Ме [Q1; Q3], мл/мин/1,73 м ²	87 [71; 98]	82,4 [69,9; 95,1]	86,2 [62; 97,9]	0,619
ХБП, n (%)	24 (44,4)	26 (49,1)	13 (48,1)	0,841
2 стадия	4 (7,4)	2 (3,8)	1 (3,7)	
3А стадия	1 (1,9)	3 (5,7)	2 (7,4)	
3Б стадия	1 (1,9)	2 (3,8)	0 (0)	
4 стадия	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	
5 стадия				
Онемение в н/к, n (%)	0 (0)	2 (3,8)	0 (0)	0,212
Частое мочеиспускание, n (%)	4 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0,047

Примечание. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$). Различия количественных показателей между группами оценивались с использованием критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$).

Аббревиатуры. ХБП — хроническая болезнь почек, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Заболевания, зарегистрированные после COVID-19 (впервые выявленные) в течение 12 месяцев

Впервые зарегистрированные заболевания	Альфа, n (%) (n=54)	Дельта, n (%) (n=53)	Омикрон, n (%) (n=27)	p
ССС, n (%)	17 (31,5)	10 (18,9)	3 (11,1)	0,085
ЦНС, n (%)	4 (7,4)	1 (1,9)	3 (11,1)	0,218
ЖКТ, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0)	0,774
МПС, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0)	0,774
Опорно-двигательная система, n (%)	9 (16,7)	16 (30,2)	1 (3,7)	0,015
Эндокринная система, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (3,7)	0,847
Онкозаболевания, n (%)	3 (5,6)	1 (1,9)	4 (3,0)	0,319
Органы дыхания, n (%)	3 (5,6)	2 (3,8)	0 (0)	0,461

Примечание. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$).

Аббревиатуры. СССР — сердечно-сосудистая система, ЦНС — центральная нервная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МПС — мочеполовая система.

По итогам годового наблюдения за пациентами были определены паттерны впервые зарегистрированных заболеваний. Оценивались коды зарегистрированных заболеваний и диагнозы, внесенные в историю болезни пациента. Статистически значимой разница оказалась только в отношении заболеваний опорно-двигательной системы (16,7% период «Альфа» против 30,2% в период «Дельта» и 3,7% в период «Омикрон», $p=0,015$) (табл. 3).

При анализе симптомов было обнаружено, что они репортировались в МИС надлежащим образом в течение первых 3–5 месяцев после выписки. В связи с этим было

принято решение ограничить сбор данных о декларируемых пациентом симптомах до 3 месяцев. Было отмечено, что кардиологические симптомы чаще регистрировались в группе «Дельта» (24,5%), чем в группе «Альфа» (14,8%), и не были зарегистрированы в группе «Омикрон» ($p=0,017$). Также было замечено, что неврологические симптомы чаще регистрировались в группах «Дельта» и «Альфа» по сравнению с группой «Омикрон» (25,9% и 30,2% против 3,7%, $p=0,024$). Однако после применения поправки Бонферрони статистическая значимость между группами не была установлена ($p > 0,0167$) (рис. 1).

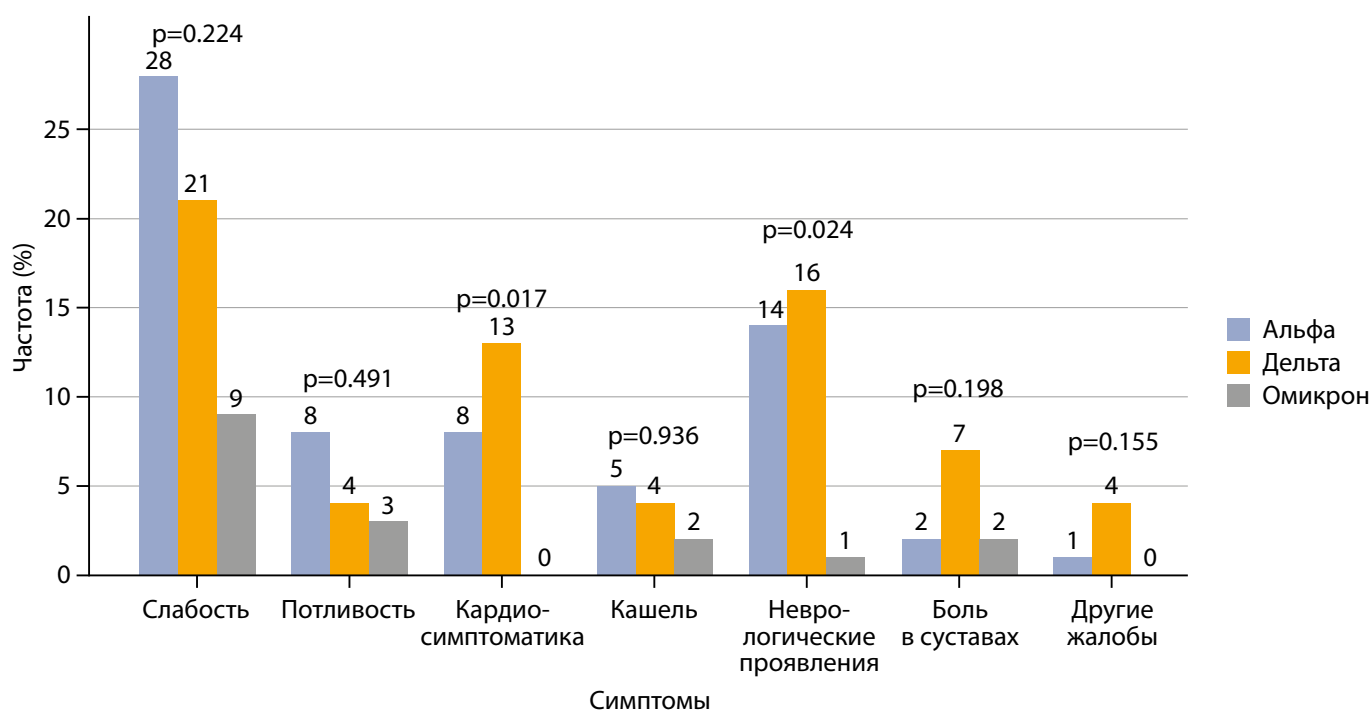


Рисунок 1. Распределение симптомов у пациентов в разные периоды инфекции Covid-19.

Примечание. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони ($p \leq 0,0167$).

При изучении лабораторных показателей была обнаружена разница только в отношении двух исследуемых параметров. Показатели количества тромбоцитов были значимо ниже в группах «Альфа» и «Дельта» по сравнению с группой «Омикрон» (210 (179,2–249,7) и 218 (196,5–281) $\times 10^9/\text{л}$ против 255 (208–327) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,016$). Отмечено удлинение АЧТВ для «Альфа» и «Дельта» по сравнению с группой «Омикрон» (28 (23,6–31,3) сек против 30,3 (26,1–34,9) сек против 27,1 (22,4–30,3) сек для «Омикрона» ($p=0,013$) (табл. 4).

В отношении других лабораторных показателей было установлено, что уровни эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, МНО и ПТИ не отличались в разных вариант-ассоциированных периодах ($p>0,0167$). Для пациентов был характерен эритроцитоз (37–50% в зависимости от груп-

пы), нормальный уровень лейкоцитов (75,5–81,5%), высокий и нормальный уровни гемоглобина (от 40,7% до 49,1% для нормы, от 35,8% до 50% для повышенного уровня), нормальный уровень АЧТВ (73,6%–81,5%) и нормальный уровень МНО (от 81,5% до 94,4%). При этом распределение медианы АЧТВ статистически значимо различалось между группами ($p=0,013$), с самым высоким показателем в группе «Дельта». Статистически значимо отличался уровень тромбоцитов ($p=0,01$), тромбоцитопения была выявлена в следующих соотношениях: 13 (24,1%) в группе «Альфа» против 7 (13,2%) в группе «Дельта» против 1 (3,7%) в группе «Омикрон». Тромбоцитоз наблюдался в 7 (13%) случаев в группе «Альфа» против 8 (15,1%) в группе «Дельта» против 9 (33,3%) в группе «Омикрон».

Таблица 4. Лабораторные показатели

Показатели	Альфа, Ме [Q1; Q3] (n=54)	Дельта, Ме [Q1; Q3] (n=53)	Омикрон, Ме [Q1; Q3] (n=27)	p
Гемограмма				
Гемоглобин, г/л	145 [133; 154,2]	139 [132; 154]	136 [127; 148]	0,196
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,9 [5,9; 8,6]	6,9 [5,5; 8,6]	7 [6,4; 8]	0,761
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,8 [4,5; 5,2]	4,7 [4,3; 5,3]	4,7 [4,2; 5,1]	0,583
Гематокрит, %	0,42 [0,39; 0,46]	0,41 [0,38; 0,43]	0,41 [0,39; 0,45]	0,147
MCV, фл	87,7 [85,3; 91,1]	87,4 [81,9; 90,2]	85,4 [80; 90]	0,130
MCHC, г/л	338,5 [327; 346,2]	341 [330; 352]	334 [327; 349]	0,387
MCH, пг	29,9 [28,1; 31,3]	29,9 [28,5; 31,2]	28,9 [26,6; 30,4]	0,116
RDW, %	13 [12,4; 13,9]	13,2 [12,4; 14,2]	13,7 [12,7; 15,1]	0,070
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	210 [179,2; 249,7]	218 [196,5; 281]	255 [208; 327]	0,016
СОЭ, мм/ч	10 [7; 18]	12 [7,5; 19,5]	16 [10; 23]	0,110
Биохимический анализ				
Общ белок, г/л	73,9 [69; 76,6]	72,4 [69,6; 77,2]	69,9 [65,5; 75,6]	0,353
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,6; 7,3]	5,9 [4,8; 7,2]	4,9 [4,2; 6,8]	0,361
АлТ, Ед/л	15,9 [13,1; 28,7]	17 [13,7; 26]	16,3 [11,7; 21,2]	0,610
АсТ, Ед/л	19 [15,6; 24,7]	18,9 [14,2–24,2]	17,6 [15,9; 21,7]	0,765
Билирубин, мкмоль/л	9,4 [7; 13,9]	8 [6–12,4]	8,2 [7; 12,6]	0,248
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,6]	5 [4,3; 6,3]	4,8 [4,3; 6,2]	0,182
СРБ, мг/л	2,4 [2; 9,6]	3,5 [1,4; 14,5]	1,6 [1,3; 3]	0,316
Коагулограмма				
АЧТВ, сек	28 [23,6; 31,3]	30,3 [26,1; 34,9]	27,1 [22,4; 30,3]	0,013
Фибриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,1]	3,35 [2,9; 3,9]	3,3 [2,6; 3,8]	0,449
ПТИ, %	96,7 [83,6; 102]	94 [80,4; 102,5]	96,3 [80,4; 106]	0,797
МНО	1 [0,93; 1,1]	1 [0,94; 1,14]	0,98 [0,97; 1,0]	0,850
D-димер, нг/мл	306 [112; 546]	463 [233; 608]	520 [310; 987]	0,159

Примечание. В таблице статистическая значимость различий показателей между группами рассчитана по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой Бонфферони ($p \leq 0,0167$); значения представлены в виде Ме(Q2) (Q1–Q3).

Аббревиатуры. MCV — средний объем эритроцита, MCHC — средняя концентрация (насыщенность) гемоглобина в эритроците, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, RDW представляет собой степень отклонения размера эритроцитов от нормального и измеряется в процентах, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, АЧТВ — Активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ — протромбиновый индекс, МНО — международное нормализованное отношение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в Казахстане проведено исследование, в котором изучались клинические и лабораторные изменения после COVID-19 среди пациентов с СД2, а также развитие впервые диагностированных заболеваний в разные периоды заражения. Также впервые была применена методология обработки данных в реальной клинической практике (RWD) с использованием медицинской информационно-аналитической системы для проверки гипотез о различии клинической картины после перенесенного заболевания COVID-19 в разные вариант-ассоциированные периоды по отношению к пациентам с СД2.

Данное исследование развивает тезисы, заложенные в предшествующих публикациях, о том, что клиническая картина COVID-19 и постковидного периода может отличаться в зависимости от вариант-зависимого периода времени [16–19]. В рамках данного исследования мы увидели, что пациенты отличаются по демографическим данным — популяция «Омикрон» менее коморбидная, чем популяции «Альфа» и «Дельта». Отмечено, что у пациентов в группах «Альфа» и «Дельта» впервые выявленные заболевания развивались чаще в течение 12 месяцев, чем у пациентов в группе «Омикрон». Неясно, связано это с вариант-зависимым периодом заболевания или с большей коморбидностью отобранной группы пациентов. Однако эти выводы хорошо согласуются с предшествующими данными [16–19]. С другой стороны, 90-дневная смертность, приписываемая COVID-19, последовательно снизилась с 42% для штамма «Альфа» до 9% и до 2% для вариантов «Дельта» и «Омикрон» соответственно [19]. Это позволяет утвердить более легкое течение периода «Омикрон».

Развитие заболеваний опорно-двигательной системы выше в группе пациентов, заболевших в вариант-ассоциированный период «Дельта». Исследователи предположили несколько объяснений этим различным жалобам со стороны опорно-двигательного аппарата, и одной из основных причин является экспрессия поверхностного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), рецептора для связывания человеческих клеток SARS-CoV-2, в некоторых тканях, таких как мышцы, хрящи, кости и синовиальная оболочка [28]. Ревматические скелетно-мышечные проявления COVID-19 можно классифицировать как возникающие во время инфекции, вызванные лекарствами, используемыми для лечения COVID-19, после введения вакцины, а также вызванные длительным COVID-19 [29]. Однако сравнительных данных о влиянии различных геномных вариантов SARS-CoV-2 на опорно-двигательный аппарат нет. По настоящим данным можно предположить, что вариант «Дельта» оказывает наибольшее влияние на развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата по сравнению с другими вариантами SARS-CoV-2. По остальным впервые зарегистрированным заболеваниям статистически значимой разницы обнаружено не было.

При оценке впервые выявленной симптоматики через 3 месяца после перенесенного COVID-19 было отмечено большее количество кардиологических и неврологических жалоб у пациентов «Альфа» и «Дельта» временных периодов по сравнению с периодом «Омикрон», что в целом соответствует большей заболеваемости

пациентов первых двух групп. Ранее в систематическом обзоре Moussaoui El и соавт. отмечалось, что постковидный синдром может включать до 50 симптомов, самыми распространенными из которых являются усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [30]. С учетом того, что чаще выявлялась кардиосимптоматика, по данным обзора коморбидных патологий при COVID-19 Silaghi-Dumitrescu R и соавт. [31], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обычно связаны с тяжестью COVID-19. Косвенно манифестация кардиологической симптоматики в группах, связанных с более тяжелыми периодами COVID-19, может говорить о двунаправленности этого утверждения. Данные о распространенности неврологической симптоматики согласуются с доказательствами того, что SARS-CoV-2 оказывает долгосрочное воздействие на неврологическую систему, включая инсульт, энцефалит и другие тяжелые заболевания центральной нервной системы [32–34].

Более того, согласно данным Российского регистра СД, наибольший прирост смертности среди пациентов с СД за последние 13 лет наблюдался в 2020–2021 гг., в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Основными причинами смертности пациентов, не связанных непосредственно с диабетом, являлись ССЗ, онкологические заболевания и коронавирусная инфекция [35]. Эти данные позволяют предположить, что коронавирусная инфекция может влиять на развитие или ухудшение заболеваний ССЗ и других органов.

Лабораторные показатели

Исследования, приведенные в обзоре о появлении новых состояний или заболеваний [36], выявили значительное повышение уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП и общего холестерина у пациентов через 3–6 месяцев после выписки из больницы по поводу COVID-19 по сравнению с теми, кто не нуждался в госпитализации или перенес более легкое течение заболевания [37–39]. Таких изменений у пациентов не наблюдалось в рамках данного исследования.

Согласно данным исследования, у пациентов в периоде «Альфа» тромбоцитопения встречалась в 2 раза чаще, чем в периоде «Дельта» и в 7,5 раза чаще, чем в периоде «Омикрон», что может говорить о том, что в ранних периодах заболевания нарушения гемостаза были более выраженными, чем в поздних. В начале коронавирусной инфекции тромбоцитопения являлась предиктором неблагоприятного исхода и использовалась в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации [40, 41].

Показатели АЧТВ также были выше в группе «Дельта» по сравнению с другими группами. Эти данные согласуются с результатами других исследований, где отмечена тенденция к увеличению показателей АЧТВ у пациентов с тяжелым течением инфекции [42, 43]. В то же время некоторые исследователи сообщают об отсутствии разницы между пациентами, переведенными в отделение интенсивной терапии, и теми, кому не понадобилась интенсивная терапия [44, 45]. Тем не менее известно, что увеличение показателя АЧТВ у пациентов с COVID-19 может быть связано с наличием волчаночного антикоагулянта, действие которого заключается

в одновременном увеличении показателя АЧТВ и осложнении течения заболевания тромбозами [46]. В целом следует отметить, что в периоде «Альфа» было больше госпитализированных пациентов, чем в периоде «Омикрон», в том числе заявление о завершении пандемии было сделано 5 мая 2023 г. во время вариант-ассоциированного периода «Омикрон».

По данным Varghese J и соавт., лимфопения и низкий уровень сывороточного IgA ассоциированы с сохранением симптомов COVID-19 [47]. В то же время другие авторы отметили, что количество лимфоцитов, уровень СРБ, СОЭ и концентрация глюкозы были выявлены как ключевые маркеры для диагностики и мониторинга постковидного синдрома [48]. Однако в данном исследовании не выявлено статистически значимой разницы между группами по показателям, отражающим воспалительные процессы. Возможно, это связано с естественным снижением уровня СРБ. По данным исследования Washirasaksiri C и соавт., среднее значение СРБ значительно снизилось между 3- и 6-месячными визитами и распространенность долгосрочных отклонений СРБ составила только у 14,8% пациентов [49]. Кроме того, в другом исследовании было выявлено, что у пациентов, инфицированных вариантом «Дельта», наблюдалось более низкое количество лимфоцитов и уровень СОЭ. Это позволяет предположить, что вариант «Дельта» может нарушать иммунную функцию и вызывать менее выраженную неспецифическую воспалительную реакцию [50]. В связи с вышеизложенным, дальнейшие проспективные исследования должны сосредоточиться на детальном анализе лабораторных изменений, связанных с постковидным синдромом, в контексте различных периодов, ассоциированных с доминированием различных вариантов коронавирусной инфекции. Это позволит более глубоко понять потенциальные различия в патофизиологических механизмах и клинических проявлениях постковидного состояния, обусловленных циркулирующими вариантами SARS-CoV-2

Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования стало недостаточное репортирование данных, что могло быть обусловлено различными факторами, включая особенности работы с МИС, возможные ограничения во времени у врачей или неполное предоставление информации пациентами. В результате период сбора данных о симптомах был сокращен до 3 месяцев. Однако, поскольку

заболевания фиксировались по кодам МКБ, трудностей при анализе заболеваемости в первый год после COVID-19 не возникло. Также важным ограничением оказался переход пациентов под наблюдение клиник, которые пользуются другими медицинскими информационными системами. Это также было фактором потери данных, потому что в Республике Казахстан в настоящее время не сформирован единый цифровой контур. Отмечалось также недостаточное репортирование целевых уровней HbA_{1c} для менеджмента СД2, что привело к отсутствию статистики по HbA_{1c} в диабет-ассоциированной аналитике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные реальной клинической практики позволяют проследить за развитием новой симптоматики и новых заболеваний пациента в постковидном периоде. Пациенты с СД2 во временной вариант-ассоциированный период «Омикрон» имели меньший риск развития новых симптомов и заболеваний, по сравнению с остальными периодами. Необходимо внедрять решения для контроля целевых показателей HbA_{1c} через медицинские информационные системы и повышать стандарты качества репортирования симптоматики пациентов для более точного RWD-анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Алтынбекова С.А. — разработка дизайна исследования, выгрузка данных, подготовка статистических таблиц, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Фадеев В.В. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенных правок; Абылайулы Ж. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Большакова С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись финальной правки.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
2. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID-19 Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021;27:601–615. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
4. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*. 2021;16. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254347>
5. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, et al. Brazilian Diabetes Society Study Group (SBD). Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:75. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>
6. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:395–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
7. Vigili de Kreutzenberg S. Long COVID-19 and diabetes mellitus: a short review. *Metabolism and Target Organ Damage*. 2023;3(1):4. doi: <http://dx.doi.org/10.20517/mtod.2022.30>

8. Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых. Клинический протокол диагностики и лечения РК 2023 год
9. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-1607. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
10. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;92:55-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
11. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28(8):1706-1714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
13. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J Korean Med Sci*. 2020;35:e418. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
14. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
15. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;52:575-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jarmed.2021.03.010>
16. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022;399:2263-2264. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)
17. Cortellini A, Taberner J, Mukherjee U, Salazar R, Sureda A, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol*. 2023;24:335-346. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00056-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00056-6)
18. Kahlert CR, Strahm C, Güsewell S, Cusini A, Brucher A, et al. Post-Acute Sequelae After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Viral Variant and Vaccination Status: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2023;77:194-202. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad143>
19. Willan J, Agarwal G, Bienz N. Mortality and burden of post-COVID-19 syndrome have reduced with time across SARS-CoV-2 variants in haematology patients. *Br J Haematol*. 2023;201:640-644. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.18700>
20. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016;7(1):45-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0157-z>
21. Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(1):45-52. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00915.x>
22. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther*. 2007;29(6 Pt 1):1284-1292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.07.004>
23. Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low volume insulin degludec 200 U/ml once-daily improves glycaemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN™ LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536-2542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2329>
24. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-1249. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>
25. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(3):245-254. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02341.x>
26. Swinnen SG, Mullin S P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009;52(1):38-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1147-0>
27. Клинический протокол диагностики и лечения сахарного диабета РК 2022 г.
28. Pal A, Roongta R, Mondal S, Sinha D, Sinhamahapatra P, Ghosh A, et al. Does post-COVID-19 reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. *Reumatol Clin*. 2023;19:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.03.004>
29. Jafarzadeh A, Gosain R, Mortazavi SMJ, Nemati M, Jafarzadeh S, Ghaderi A. SARS-CoV-2 Infection: A Possible Risk Factor for Incidence and Recurrence of Cancers. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2022. doi: <https://doi.org/10.18502/ijhosc.v16i2.9205>
30. El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA, et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(4):1165-1172. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.1165>
31. Radu Silaghi-Dumitrescu, Iulia Patrascu, Maria Lehen and Iulia Bercea. Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(8):1393. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59081393>
32. Cleret de Langavant L, Petit A, Nguyen QTR, et al. Clinical description of the broad range of neurological presentations of COVID-19: A retrospective case series. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(3):275-282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.004>
33. García-Azorín D, Abildúa MJA, Aguirre MEE, et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci*. 2021;423:117283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117283>
34. U Farooque, S Shabih, S Karimi, AK Lohano, S Kataria. Coronavirus Disease 2019-Related Acute Ischemic Stroke: a Case Report Cureus, 2020;12(9). doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.10310>
35. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(2):104-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
36. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13280. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192013280>
37. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE, Journal EL. Long-Term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J*. 2021;11:74. doi: <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00144-1>
38. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, et al. Multiorgan impairment in low-Risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-Based study. *BMJ Open*. 2021;11:e048391. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
39. Li W, Moore MJ, Vaslijeva N, Sui J, Wong SK, Berne MA. Angiotensin-Converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-454. doi: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
40. Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. COVID-19, septic shock and syndrome of disseminated intravascular coagulation syndrome. Part 2. *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk*. 2020. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1336>
41. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
42. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797-806. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
43. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
45. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

46. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
47. Varghese J, Sandmann S, Ochs K, et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):12775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8>
48. Robu Popa D, Melinte OE, Dobrin M-E, et al. Laboratory Diagnostics Accuracy for COVID-19 versus Post-COVID-19 Syndrome in Lung Disease Patients with Multimorbidity. *J Pers Med.* 2024;14(2):171. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm14020171>
49. Washirasaksiri C, Sayabovorn N, Ariyakunaphan P, et al. Long-term multiple metabolic abnormalities among healthy and high-risk people following nonsevere COVID-19. *Sci Rep.* 2023;13(1):14336. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41523-5>
50. Fanglin Li, Jiayi Deng, Canbin Xie, Guyi Wang, Min Xu, Chenfang Wu, Jinxiu Li. The differences in virus shedding time between the Delta variant and original SARS-CoV-2 infected patients. *Front Public Health.* 2023;11:1132643. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1132643>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Алтынбекова Сауле Абайкызы**, магистр медицинских наук, докторант [**Saule A. Altynbekova**, master of medical Sciences, PhD]; адрес: Казахстан, г. Алматы, 050031, Райымбек 522/1-190 [address: 522/1-190 Raiymbek, 050031 Almaty, Kazakhstan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>; e-mail: saule_90_9@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; e-mail: walfad@mail.ru

Абылайулы Жангентхан, д.м.н., профессор [Abilayuly Zhagentkhan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>; e-mail: s.bolshakova@inbox.ru

Большакова Светлана Викторовна, к.м.н., доцент [Svetlana V. Bolshakova, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>; e-mail: bolshakova.s@kaznmu.kz

ЦИТИРОВАТЬ:

Алтынбекова С.А., Фадеев В.В., Абылайулы Ж., Большакова С.В. Ретроспективный анализ особенностей постковидного периода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, заболевших в разные вариант-ассоциированные периоды COVID-19 // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 441-450. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13179>

TO CITE THIS ARTICLE:

Altynbekova SA, Fadeev VV, Abilayuly Z, Bolshakova SV. Retrospective Analysis of the Characteristics of the Post-COVID Period in Patients with Type 2 Diabetes, Infected During Different Variant-Associated Periods of COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(5):441-450. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13179>

СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ DRAMS



© А.Е. Неймарк^{1*}, М.А. Молоткова¹, М.И. Гальченко², С.Е. Лапшина¹, Е.О. Макарова³, С.В. Афонин¹, Г.В. Шолохов⁴, А.Ю. Мациевская⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, г. Пушкин, Санкт-Петербург

³Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Бариатрическая хирургия доказала свою эффективность в качестве метода лечения метаболических осложнений ожирения, в том числе сахарного диабета 2 типа (СД2). В настоящее время данный метод лечения является наиболее эффективным способом достижения стойкой ремиссии СД2. Принимая во внимание прогрессирующий рост выполняемых бариатрических вмешательств и выраженную гетерогенность группы пациентов, претендующих на оперативное лечение ожирения, важным этапом развития данного направления является разработка персонализированного подхода.

ЦЕЛЬ. Разработка шкалы предоперационного прогнозирования ремиссии СД2 у пациентов российской популяции с ожирением, перенесших бариатрическое вмешательство (продольная резекция желудка или гастрощунтирование).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование, по итогу в исследование было включено 112 пациентов, среди них — 75 женщин и 37 мужчин, средний возраст — $46,25 \pm 9,29$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $48,71 \pm 7,66$ кг/м². В дальнейшем проведен математический анализ 17 дооперационных клинических критериев для поиска независимых предикторов ремиссии СД2: возраст, ИМТ, длительность СД2, количество сахароснижающих препаратов, терапия метформином, терапия препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), инсулинотерапия, предоперационный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-пептид, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперурикемия, уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень витамина 25(ОН)D.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате из 112 пациентов ремиссия СД2 регистрировалась у 85 человек (75,9%), отсутствие ремиссии СД2 наблюдалось у 27 пациентов (24,1%). По итогам многоэтапного математического анализа выяснено, что наиболее важными прогностическими факторами стали: стаж СД2, возраст, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, HbA_{1c}, ИМТ, терапия метформином, ПСМ, инсулинотерапия, повышение уровня печеночных трансаминаз, уровень общего ХС. По результатам проведенного статистического анализа был вычислен относительный коэффициент важности каждого из параметров, в результате чего была разработана формула, позволяющая прогнозировать высокую или низкую вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. Для удобства применения в клинической практике на основании разработанной формулы был предложен онлайн-калькулятор DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам проведенного исследования удалось разработать онлайн-калькулятор для прогнозирования вероятности ремиссии СД2 после бариатрического вмешательства. Накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Ряд выявленных в рамках настоящего исследования предикторов требует дальнейшего исследования на больших выборках пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; метаболическая хирургия; ремиссия сахарного диабета 2 типа; ожирение; DiaRem; Ad-DiaRem; IMS; ABCD; DiaBetter.

DRAMS — THE NEW SYSTEM FOR PREDICTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION AFTER BARITARIC SURGERY

© Aleksandr E. Neimark^{1*}, Mariia A. Molotkova¹, Maxim I. Galchenko², Sofya E. Lapshina¹, Ekaterina O. Makarova³, Semyon V. Afonin¹, Georgy V. Sholokhov⁴, Anna Y. Macievskaya⁴

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Agrarian University, Pushkin, St. Petersburg, Russia

³St. Luke Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

⁴St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Bariatric surgery has proven effective as a treatment for the metabolic complications of obesity, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). Nowadays it is important to develop a personalized approach for bariatric patients generally, and for those with T2DM.

AIM: Development of a scale for preoperative prediction of remission of T2DM in obese patients Russian population undergoing bariatric surgery (sleeve gastrectomy or gastric bypass).

MATERIALS AND METHODS: A retrospective multicenter cohort study was conducted. The study included 112 patients (75 women and 37 men), mean age 46.25 ± 9.29 years, mean BMI 48.71 ± 7.66 kg/m². A mathematical analysis of 17 preoperative clinical criteria was carried out to search for independent predictors of T2DM remission.

RESULTS: A remission of T2DM was verified in 85 subjects, (75.9%), absence of remission of T2DM — in 27 subjects (24.1%). The most important prognostic factors were T2DM experience, age, HOMA-IR insulin resistance index, HbA_{1c}, BMI, metformin therapy, SUs, insulin intake, increased levels of liver transaminases, and total cholesterol levels. The relative importance coefficient of each parameter was calculated. A formula has been developed to predict the high or low probability of T2DM remission after bariatric treatment. An online DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery) calculator was proposed based on this formula so it is easy to use in clinical practice.

CONCLUSION: An online calculator has been developed to predict the probability of T2DM remission after bariatric surgery. The received data allow us to construct a qualitative “high risk”/“low risk” scale. A number of identified predictors require further study in larger samples of patients.

KEYWORDS: bariatric surgery; metabolic surgery; remission of type 2 diabetes mellitus; obesity; DiaRem; Ad-DiaRem; IMS; ABCD; DiaBetter.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время во всем мире наблюдается эпидемия сахарного диабета 2 типа (СД2). К 2045 г. Международная диабетическая федерация прогнозирует рост заболеваемости СД2 на 46%, то есть достигнет примерно 783 миллионов человек (каждый восьмой взрослый человек) будет страдать СД2 [1].

Значимый вклад в достижении ремиссии СД2 и улучшении показателей углеводного обмена у пациентов с ожирением доказала бариатрическая хирургия, что позволило внести данный метод лечения в международные и национальные клинические рекомендации по терапии СД2 [2, 3].

Для прогнозирования наступления ремиссии СД2 после выполнения бариатрических операций были разработаны несколько математических моделей (DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS, DiaBetter), позволяющих оценить соотношение риска и пользы при планировании бариатрического лечения [4, 5].

Ранее авторами данной статьи была оценена прогностическая ценность шкал DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS в наступлении ремиссии СД2 у пациентов после бариатрической операции. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ результатов бариатрических операций у 38 пациентов с СД2 (17 мужчин и 21 женщина, медиана ИМТ 46,4 (интервал Q1, Q3 [41,38, 56,28], межквартильный размах — 14,9) кг/м²). Каждый пациент был валидирован по шкалам DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS с использованием суммы баллов по исходным переменным. По результатам исследования установлено, что при сравнении 4 шкал лучшей прогностической ценностью обладают Ad-DiaRem и ABCD. Данные шкалы учитывают факторы, отражающие эндокринную функцию поджелудочной железы (уровень С-пептида, длительность СД2, количество принимаемых сахароснижающих препаратов, возраст пациента), и факторы, отражающие большой потенциал к снижению инсулинорезистентности после бариатрической хирургии (ИМТ), которые, наиболее вероятно, играют основную прогностическую роль в наступлении ремиссии СД2 [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось создание собственной шкалы предоперационного прогнозирования ремиссии СД2 у пациентов российской популяции с ожирением, перенесших бариатрическое вмешательство (продольная резекция желудка (ПРЖ) или гастрощунтирование (ГШ)).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФБГУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», Санкт-Петербург.

Время исследования. Ретроспективный анализ проводился в 2023 г.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в ходе которого осуществлен анализ исходных характеристик и послеоперационных результатов у пациентов с СД2, перенесших оперативное лечение ожирения и его метаболических осложнений. В данное исследование были включены пациенты, которым проводилось бариатрическое вмешательство через лапароскопический доступ в объеме ПРЖ или ГШ в период с 2018 по 2022 гг. Оперативное лечение осуществлялось группой хирургов, имеющих высокую квалификацию и большой практический опыт выполнения бариатрических операций. Решение о необходимости выполнения бариатрического вмешательства принималось мультидисциплинарной командой в соответствии с существовавшими на тот момент клиническими рекомендациями [8]. Критерии постановки диагноза СД2 соответствовали актуальным клиническим рекомендациям [8, 9].

Методы

На момент начала исследования были использованы критерии ремиссии СД2, указанные в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. В данном официальном источнике приведены следующие определения: полная ремиссия СД2 — это поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<6,0\%$ на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии; частичная ремиссия — это поддержание уровня HbA_{1c} $<6,5\%$ на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии [8]. Согласно последним Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД от 2023 г., определение ремиссии СД2 звучит как поддержание HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ не менее, чем 3 месяца на фоне полной отмены сахароснижающей терапии [9]. Принимая во внимание некую несогласованность актуальных в настоящий день клинических рекомендаций и тех клинических рекомендаций, которые существовали на момент начала данного исследования, во избежание некорректности собранных данных было принято решение об определении ремиссии как поддержание уровня HbA_{1c} $<6,5\%$ в течение не менее 1 года на фоне отсутствия сахароснижающей терапии.

На первом этапе исследования были отобраны 230 пациентов. Пациенты были приглашены в клинику с целью оценки результатов бариатрической хирургии (динамика веса, уровень HbA_{1c} , объем сахароснижающей терапии). При невозможности присутствовать на очном приеме в клинику с пациентом проводился телефонный опрос с возможностью предоставления результатов анализа крови на HbA_{1c} , выполненного не ранее, чем через 1 год после бариатрического вмешательства.

Статистический анализ

Следующим этапом исследования стало проведение математического анализа дооперационных клинических критериев, ассоциированных с течением ожирения и СД, для поиска независимых предикторов ремиссии СД2: возраст, ИМТ, длительности СД2, количество сахароснижающих препаратов, терапия препаратами бигуанидов, терапия препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), инсулинотерапия, предоперационный уровень HbA_{1c} , уровень С-пептида, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, повышение уровня печеночных трансаминаз (отдельно рассматривалось повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)), гиперурикемия, уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень витамина D.

Анализ проводился с помощью KNIME Analytics Platform (версия 5.1, KNIME AG, Zurich, Switzerland) и jamovi (версия 2.4, Sydney, Australia).

Для построения прогностической модели использовалось конформное прогнозирование (градиентный бустинг в качестве базового алгоритма).

С целью оценки важности отдельных факторов для конкретного пациента применялась техника, построенная на основе кросс-валидации.

Кластерный анализ был выполнен на основе алгоритма Self-Organizing Map, также выполнялся тест Брунера-Мюнцеля для оценки различий групп, получен-

ных в результате кластерного анализа. Для разделения на классы высокой и низкой вероятности ремиссии СД2 был рассчитан пороговый уровень с помощью Cohen's kappa [10].

Дизайн онлайн-калькулятора разработан на основе общедоступной онлайн-платформы FORMDESIGNER.

Этическая экспертиза

В ходе ретроспективного исследования этическая экспертиза не проводилась. Пациенты подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам полученных послеоперационных данных в исследование удалось включить 112 пациентов. Основными критериями исключения пациентов из исследования являлись ряд факторов: менее 1 года с момента оперативного лечения, отсутствие актуальных контактных данных, невозможность присутствовать в клинике или предоставить результаты лабораторного исследования, отсутствие полного анамнеза течения СД2 и ожирения.

Среди 112 пациентов было 75 женщин и 37 мужчин, средний возраст — $46,25 \pm 9,29$ года, средний ИМТ — $48,71 \pm 7,66$ кг/м². Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Согласно результатам исследования ремиссия СД2 была зарегистрирована у 85 пациентов (75,9%), отсутствие ремиссии СД2 наблюдалось у 27 пациентов (24,1%).

Поскольку данное исследование является ретроспективным и многоцентровым, у ряда пациентов отсутствовала часть данных о некоторых возможных предикторах ремиссии СД2, что обусловлено отличающимися стандартами предоперационной подготовки в разных клиниках. Ввиду этого факта, одной из основных задач математического анализа являлась возможность разработать наиболее эффективную тактику восполнения этого недостатка.

Для определения относительной важности факторов использовались два метода. Первый метод был основан на построении прогностической модели. В качестве метода было выбрано конформное прогнозирование с применением в качестве основного алгоритма градиентного бустинга. Конформное прогнозирование не обладает свойством интерпретируемости, соответственно, невозможно извлечь процедуру принятия решения по отношению пациента к тому или иному классу непосредственно на основе построенной модели.

Для вычисления относительной важности использовалась кросс-валидация с последовательным удалением одного из полей. В качестве метрики, на основе которой строилась относительная важность, была выбрана ошибка кросс-валидации (доля неправильно классифицированных записей при анализируемом разбиении). В результате в качестве основных факторов выделены: инсулинотерапия, терапия ПСМ, повышение АСТ, общий ХС, повышение ТГ, ЛПВП, снижение ЛПВП, уровень витамина D, HOMA-IR (рис. 1).

Так как результаты прогнозирования нельзя трактовать как отличные, был предложен алгоритм, основанный на кластеризации исходного набора данных.

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов

Характеристика	Общие характеристики
Общее количество пациентов, n (%)	112 (100%)
Количество женщин, n (%)	75 (67%)
Количество мужчин, n (%)	37 (33%)
Количество ПРЖ, n (%)	28 (25%)
Количество ГШ, n (%)	84 (75%)
Средний возраст, лет	46,25±9,29
Средний ИМТ, кг/м ²	48,71±7,66
Средняя длительность СД2, лет	4,40±4,41
Средний уровень HbA _{1c} , %	6,92±1,51
Средний уровень С-пептида, нг/мл	4,57±2,12
Средний уровень НОМА-IR	8,43±4,50

Примечание. ПРЖ — продольная резекция желудка, ГШ — гастрощунтирование, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

Предварительно набор данных был очищен от недостаточно заполненных полей. Кластерный анализ был выполнен на основе алгоритма Self-Organizing Map с выделением трех кластеров (групп). Деление на два кластера было выбрано в соответствии с лучшим значением среднего силуэта кластера (в этом случае оно равно 0.249).

Данный метод позволяет достигнуть статистически значимого по отношению к результату (тест Фишера,

p=0,004, ОШ 4,13, 95% ДИ [1,51, 11,3], размер эффекта Cramer’s V=0.274) разделение по результату на основе набора анализируемых факторов.

Относительная важность факторов была рассчитана на основе среднего силуэта кластеров, с использованием все той же методики удаления одного поля и кластеризации с теми же параметрами. Наиболее важными факторами стали: стаж СД2, возраст, НОМА-IR, HbA_{1c} и ИМТ (рис. 2).

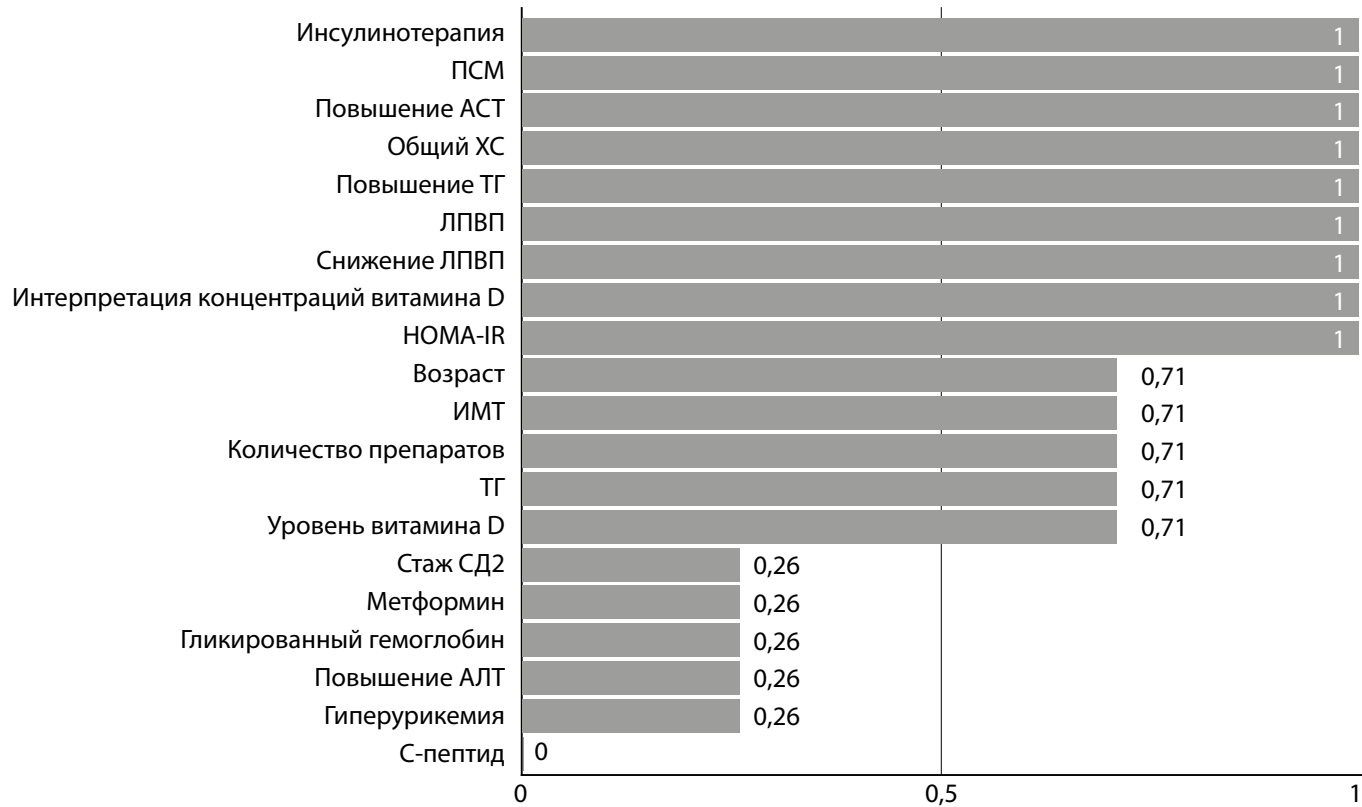


Рисунок 1. Первый вариант кросс-валидации (относительная важность факторов).

Примечание. ПСМ — производные (препараты) сульфонилмочевины, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

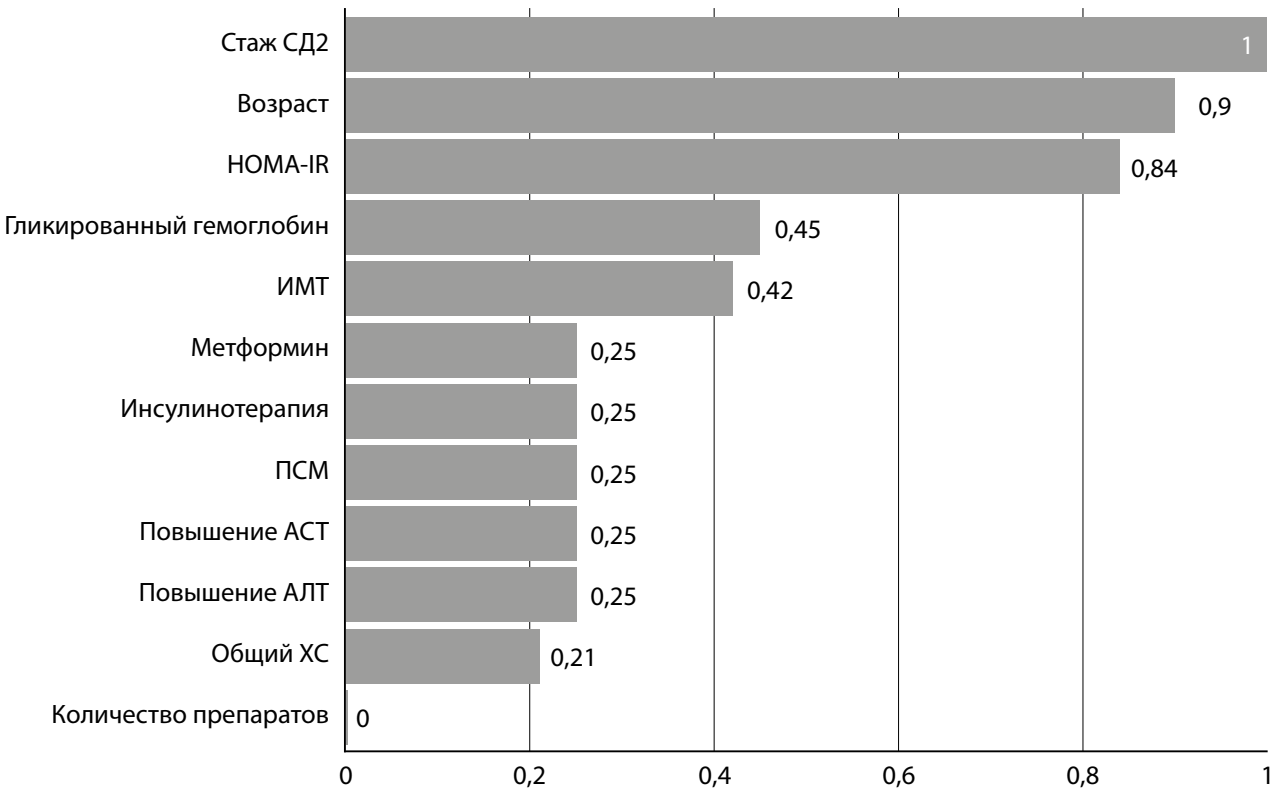


Рисунок 2. Итоговый вариант кросс-валидации (относительная важность факторов).

Примечание. ПСМ — производные (препараты) сульфонилмочевины, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ХС — холестерин, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

Таблица 2. Тест Брунера-Мюнцеля

	Статистический показатель (Statistic)	df	P-value	$\hat{P}(0 < 1) + \frac{1}{2}\hat{P}(0 = 1)^*$	95% доверительный интервал	
					Ниже	Выше
Возраст	-7,00	104,8	<0,001	0,207	0,124	0,290
ИМТ	-3,83	102,1	<0,001	0,307	0,207	0,407
Длительность СД2	-6,77	109,5	<0,001	0,213	0,130	0,297
HbA _{1c}	-4,88	109,6	<0,001	0,272	0,179	0,364
Общий ХС	1.75	86,9	0,084	0,606	0,486	0,726
НОМА-IR	-2,98	60,1	0,004	0,310	0,183	0,437

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), df — degrees of freedom (число степеней свободы), P-value — p-критерий
* $\frac{1}{2}\hat{P}(0 < 1) + \frac{1}{2}\hat{P}(0 = 1) \neq \frac{1}{2}$.

По основным характеристикам разбиение статистически значимо в разрезе кластеров (согласно тесту Брунера-Мюнцеля), что представлено в табл. 2. Характеристики наиболее важных предикторов представлены на рис. 3. Был принят следующий вариант расчета риска на основе относительных коэффициентов важности, умноженных на 10 и нормированных значений (приведение к диапазону 0–1 путем деления на соответствующую степень 10) переменных, имеющих наибольший вес.

На основе полученных значений относительной важности может быть предложена следующая формула для вычисления вероятности ремиссии СД2 после бариатрической операции (рис. 4). В формуле используются значения, требующие указания точного численного значения (длительность СД2, возраст, НОМА-IR, HbA_{1c}, ИМТ, ОХС), и показатели, которые оцениваются как 1 балл, если событие произошло, и 0 баллов, если событие не произошло. Например, 1 балл будет выставляться и суммироваться к общей

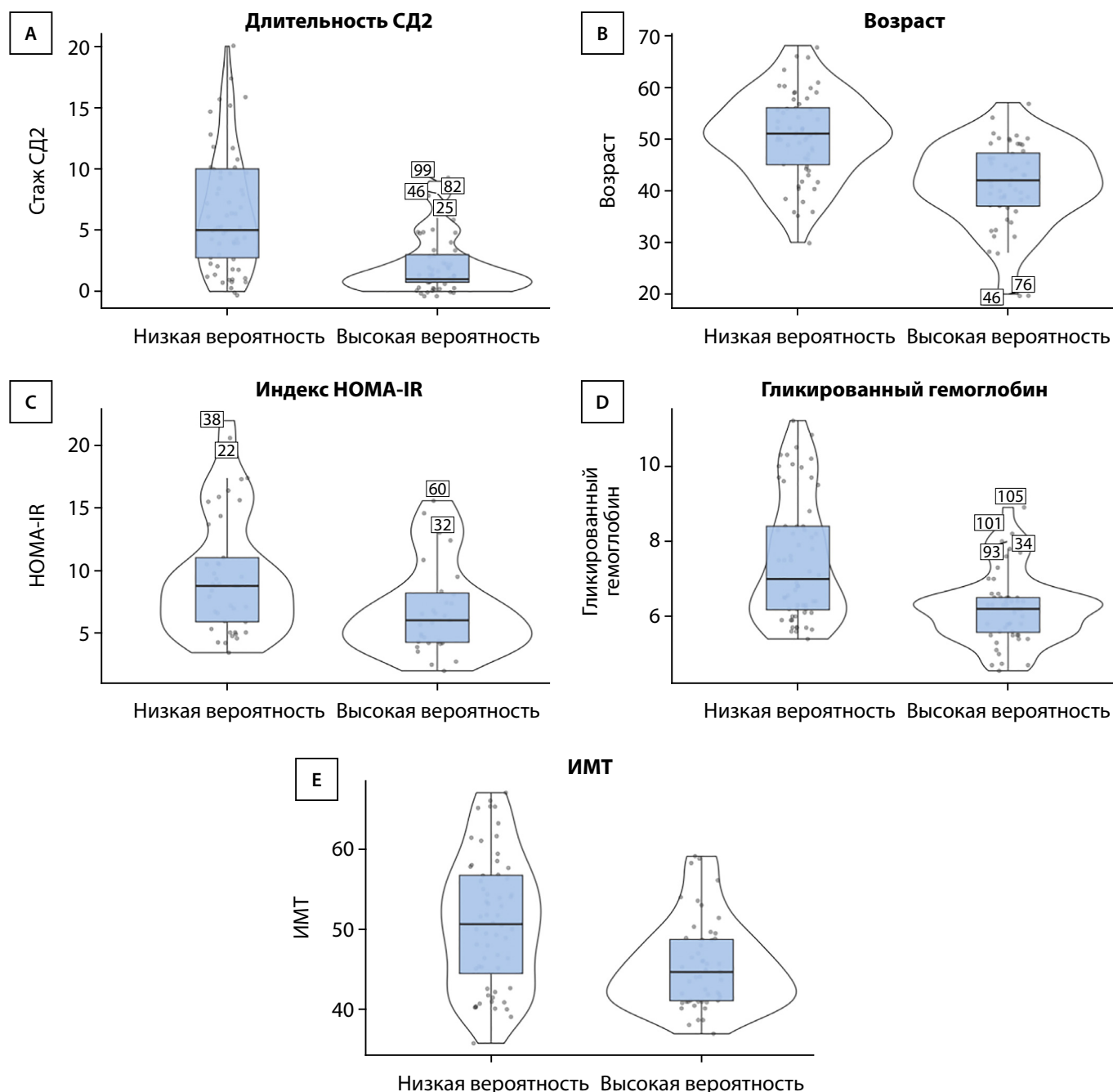


Рисунок 3. Характеристики основных предикторов

Примечание.

- А. Медианное значение длительности СД2 в группе низкой вероятности ремиссии выше, чем в группе высокой вероятности ремиссии (5 лет и один год), межквартильный размах не перекрывается.
- В. Возраст в группе низкой вероятности ремиссии медиана возраста выше (51 год против 42 лет).
- С. Медиана HOMA-IR выше в группе низкой вероятности ремиссии (8,76 против 6,01).
- Д. Медиана гликированного гемоглобина выше в группе низкой вероятности ремиссии (6,99 против 6,20).
- Е. Медиана ИМТ выше в группе низкой вероятности ремиссии (50,6 против 44,7).

СД2 — сахарный диабет 2 типа; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment).

$$\frac{\text{Длительность СД2} \times 10 + \text{Возраст} \times 9 + \text{HOMA-IR} \times 8,4 + \text{HbA}_{1c} \times 4,5 + \text{ИМТ} \times 4,2}{100} + (\text{Метформин} + \text{ИТ} + \text{ПСМ} + \uparrow \text{АСТ} + \uparrow \text{АЛТ}) \times 2,5 + \frac{\text{ОХС} \times 2,1}{10}$$

Рисунок 4. Формула для вычисления вероятности ремиссии СД2 после бариатрической операции.

Примечание. Длительность СД2 — длительность сахарного диабета 2 типа (в годах), Возраст — возраст пациента на момент операции (в годах), HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, представляющий формулу: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5, HbA_{1c} — уровень гликированного гемоглобина на дооперационном этапе (%), ИМТ — индекс массы тела до операции (кг/м²), Метформин — наличие терапии метформином, ИТ — наличие инсулинотерапии, ПСМ — наличие терапии препаратами сульфонилмочевины, ↑АСТ — повышение уровня аспартатаминотрансферазы более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, ↑АЛТ — повышение уровня аланинаминотрансферазы более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, ОХС — уровень общего холестерина (ммоль/л).

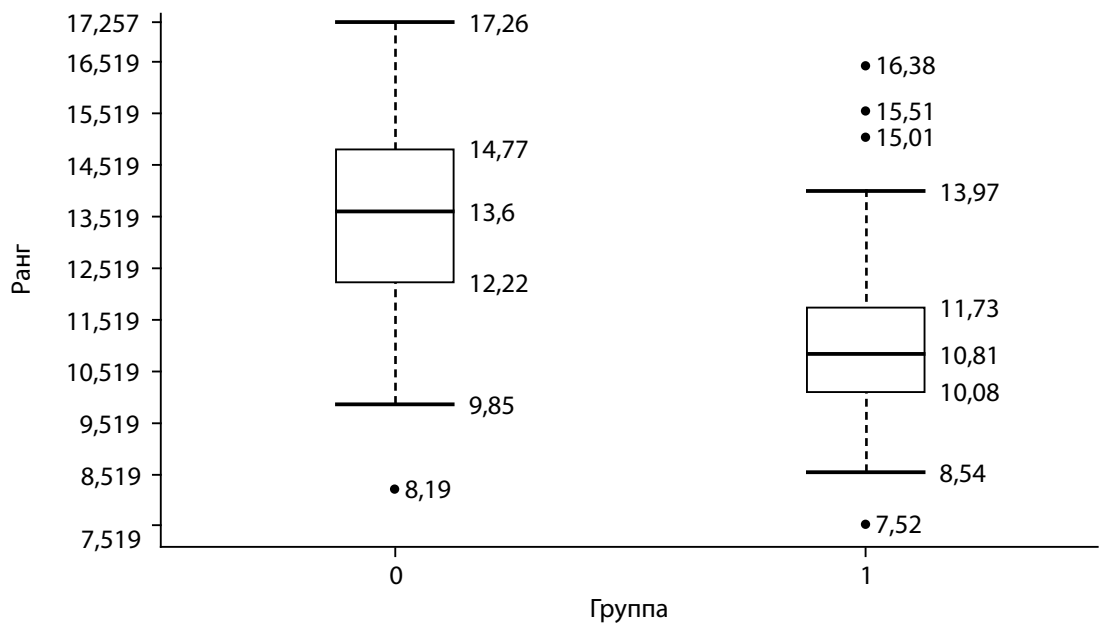


Рисунок 5. Ранг пациентов в группе ремиссии и ее отсутствия.

формуле, если пациент получает терапию метформином и/или пациент получает инсулинотерапию и/или пациент получает терапию ПСМ и/или имеет место повышение уровня АСТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы и/или имеет место повышение уровня АЛТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы. Если данные критерии не соответствуют действительности, то выставляется 0 баллов.

Чем выше ранг, тем выше вероятность отсутствия ремиссии (рис. 5).

Пороговый уровень был получен за счет оптимизации результата бинарной классификации по Cohen's kappa, он равен 13,37 (13,37–13,41), Cohen's kappa = 0,234.

Прочие показатели качества классификации представлены в табл. 3, 4, 5.

В результате математического анализа получен следующий вывод, что накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Любая другая конструируемая шкала с большим количеством вариантов исходов дает достаточно значимую ошибку.

Для упрощения использования в клинической практике на основании полученной формулы и порогового уровня был разработан онлайн-калькулятор DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery). Одной из основных задач в формировании калькулятора являлась простота использования и возможность применения данного калькулятора в условиях ограниченного времени амбулаторного приема. При введении основных параметров калькулятор позволяет

Таблица 3. Матрица ошибок

	Отсутствие ремиссии (ожидаемое, predicted)	Ремиссия (ожидаемая, predicted)	
Отсутствие ремиссии (фактическое, actual)	11	16	40,74%
Ремиссия (фактическая, actual)	15	70	82,35%
	42,31%	81,40%	

Таблица 4. Классовая статистика

Класс	Чувствительность	Специфичность	F-критерий
Нет ремиссии	40,74%	82,35%	41,51%
Ремиссия	82,35%	40,74%	81,87%

Таблица 5. Общая статистика

Процент точности	Процент ошибки	Каппа Коэна (k)	Число правильно классифицируемых случаев	Число неправильно классифицируемых случаев
72,32%	27,68%	0,234	81	31

отнести пациента в одну из двух групп: группа высокой вероятности ремиссии СД2 и группа низкой вероятности ремиссии СД2. Доступ к онлайн-калькулятору DRAMS представлен по ссылке: <https://formdesigner.ru/form/view/207858>.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность СД2 и возраст пациента являются важными предикторами ремиссии СД2, поскольку отражают функциональный резерв бета-клеток поджелудочной железы. Меньшая длительность СД2 и более молодой возраст пациента ассоциированы с более высокой вероятностью ремиссии СД2.

HbA_{1c} — фактор, отражающий степень компенсации и тяжесть течения СД2. Более низкий уровень предоперационного HbA_{1c} ассоциирован с более высокой вероятностью ремиссии СД2. В то же время более высокий уровень HbA_{1c} свидетельствует о неудовлетворительной компенсации СД2 на дооперационном этапе, что отражает более тяжелое течение СД2, вероятно, обусловленное дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы и наиболее выраженной инсулинорезистентностью.

Уровень С-пептида является одним из ключевых факторов ремиссии СД2, поскольку напрямую отражает функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы. Однако, как указано выше, данное исследование является ретроспективным и многоцентровым, в результате чего у многих пациентов отсутствовали данные о предоперационном уровне С-пептида, поскольку этот показатель не входил в стандартный протокол предоперационной подготовки в некоторых центрах.

Принимая во внимание вышеизложенное, было принято решение обратить внимание на фактор, отражающий выраженность инсулинорезистентности, которая является основным патогенетическим фактором развития СД2 у пациентов с ожирением. Наиболее известный лабораторный параметр, отражающий наличие инсулинорезистентности, — индекс HOMA-IR, представляющий расчетную формулу: $\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Согласно некоторым данным, более высокий уровень HOMA-IR ассоциирован с большей вероятностью послеоперационной ремиссии СД2 [11]. В настоящем исследовании было выявлено, что при более высоких значениях HOMA-IR реже отмечалась ремиссия СД2. Вероятно, данные результаты обусловлены тем, что HOMA-IR является расчетным фактором, учитывающим не только уровень инсулина, но и уровень гликемии. Более высокий уровень гликемии может отражать более тяжелое течение СД2, что само по себе является прогностическим фактором отсутствия ремиссии СД2. Аналогичные результаты были описаны в ходе исследования Salman и соавт. Группа авторов обосновала полученные данные тем, что при СД2, связанном с ожирением, периферическая инсулинорезистентность является первым звеном патогенеза, вследствие чего возникает гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность с калорической перегрузкой приводит к стеатозу печени, вызывающему печеночную резистентность к инсулину, что приводит к более

выраженной гипергликемии и более тяжелому течению СД2 [12].

Согласно некоторым клиническим исследованиям, было выявлено, что более высокий ИМТ является хорошим прогностическим признаком ремиссии СД2, поскольку снижение массы тела путем бариатрической хирургии устраняет основную причину СД2 у данной группы пациентов. В настоящем исследовании согласно математическому анализу получены обратные данные, которые свидетельствуют о том, что медиана ИМТ выше в группе отсутствия ремиссии. Вероятно, это обусловлено неоднородностью по типу оперативного лечения группы пациентов, включенных в данное исследование: части пациентам была выполнена ПРЖ, другой — ГШ. При этом, численно преобладала группа пациентов после ГШ (соотношение количества пациентов из групп ГШ и ПРЖ составляет примерно 3:1). Наиболее вероятно, что у пациентов с ГШ основной сахароснижающий механизм обусловлен не устранением периферической инсулинорезистентности в результате снижения массы тела, а именно инкретиновым эффектом. Тогда как у пациентов с ПРЖ именно устранение периферической инсулинорезистентности за счет снижения массы тела оказывает основное регуляторное влияние на углеводный обмен. ИМТ как предиктор ремиссии СД2 требует дальнейшего изучения, возможно, более точный результат будет получен в ходе изучения этого фактора в отдельных группах по типу оперативного лечения.

Несомненный вклад в прогнозирование ремиссии СД2 вносит характер сахароснижающей терапии. В рамках данной работы рассмотрены три основных группы препаратов, которые могут оказывать влияние на послеоперационное течение СД2: метформин, ПСМ и инсулинотерапия. Однако стоит отметить, что в клинической практике также часто встречаются ситуации, которые могут усложнить статистический анализ данного параметра. Это касается случаев, когда имеет место необоснованное назначение инсулинотерапии или недостаточная пероральная сахароснижающая терапия с неудовлетворительными показателями гликемии, ввиду чего, к сожалению, данный фактор также не может быть ключевым в прогнозировании ремиссии СД2.

Также в ходе математического анализа было установлено, что чем больше и чем тяжелее протекают метаболические осложнения ожирения, тем меньше вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. В рамках настоящего исследования выявлена связь повышения АСТ и АЛТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, а также гиперхолестеринемии с меньшей вероятностью ремиссии СД2.

В ходе настоящего исследования проводился статистический анализ следующих параметров в рамках поиска возможных независимых предикторов ремиссии СД2: повышение ТГ, снижение ЛПВП, витамин 25(OH)D, которые на первых этапах математического анализа показали удовлетворительную прогностическую ценность. В дальнейшем эти выявленные возможные предикторы ремиссии СД2 могут послужить основой для последующего клинического исследования на большей выборке пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что наиболее важными прогностическими факторами наступления ремиссии СД2 после оперативного лечения стали: длительность СД2, возраст, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровень HbA_{1c} , ИМТ, терапия метформином, ПСМ, инсулинотерапия, повышение уровня печеночных трансаминаз, уровень общего холестерина.

Ряд выявленных в рамках настоящего исследования предикторов, не вошедших в итоговый вариант формулы, требуют дальнейшего исследования на больших выборках пациентов.

По результатам проведенного математического анализа был вычислен относительный коэффициент важности каждого из параметров, в результате чего была разработана формула, позволяющая прогнозировать вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. Накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Для удобства применения в клинической практике на основании разработанной формулы был предложен онлайн-калькулятор.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств государственного задания № 121031000362-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Неймарк А.Е. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Молоткова М.А., Лапшина С.Е., Макарова Е.О., Афонин С.В., Шолохов Г.В., Мациевская А.Ю. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Гальченко М.И. — статистический анализ и подготовка к публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Группа авторов выражает благодарность заведующему хирургическим отделением «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», к.м.н., Черепанову Дмитрию Феликсовичу и врачу-хирургу ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», к.м.н., доценту кафедры факультетской хирургии СПбГУ, Шмидт Елене Викторовне за помощь с систематизацией исходной информации и предоставление технической помощи в осуществлении данного исследования.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(8):465-477. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.84>
3. Ершова Е.А., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования // *Ожирение и метаболизм.* — 2013. — Т. 10. — № 3. — С. 28-36. [Ershova EV, Yashkov Yul. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obesity and metabolism.* 2013;10(3):28-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862>
4. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: Age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9: 379-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.07.015>
5. Pucci A, Tymoszek U, Cheung WH, et al. Type 2 diabetes remission 2 years post Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: the role of the weight loss and comparison of DiaRem and DiaBetter scores. *Diabetic Medicine.* 2018;35(3):360-367. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13532>
6. Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О., Гальченко М.И. Оценка прогностической ценности шкал Diarem и Ad-Diarem у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии // *Московский хирургический журнал.* — 2022. — Т. 4. — С. 41-48. [Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, Galchenko MI. The prognostic value of diarem and Ad-Diarem in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Moscow Surgical Journal.* 2022;(4):41-48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-4-41-48>
7. Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О., Гальченко М.И. Оценка прогностической ценности шкал ABCD и IMS в наступлении ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов после бариатрической хирургии // *Трансляционная медицина.* — 2023. — 10. — №3. — С.136-145. [Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, Galchenko MI. Prognostic value of the ABCD and IMS for evaluation of type 2 diabetes mellitus remission after bariatric surgery. *Translational Medicine.* 2023;10(3):136-145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-3-136-145>
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск. — М. // *Сахарный диабет.* [Algoritmy specializirovannoy medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Majorova. — 10-j vypusk. — M. // *Saharnyj diabet.* 2021;24(1S):1-148 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М. // *Сахарный диабет.* [Algoritmy specializirovannoy medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Majorova. — 11-j vypusk. — M. // *Saharnyj diabet.* 2023;26(2S):1-231 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
10. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica.* 2012;22(3):276-82
11. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the Glycemic Response to Gastric Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0779>
12. Salman AA, Salman MA, Marie M, et al. Factors associated with resolution of type-2 diabetes mellitus after sleeve gastrectomy in obese adults. *Scientific Reports.* 2021; 11:6002. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85450-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н, доцент [Aleksandr E. Neimark, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Молоткова Мария Александровна, м.н.с. [Mariia A. Molotkova, junior researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-4717>; e-mail: molot.kovam@yandex.ru

Гальченко Максим Иванович, старший преподаватель [Maxim I. Galchenko, Senior lecturer];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5476-6058>; eLibrary SPIN: 8858-2916; e-mail: maxim.galchenko@gmail.com

Лапшина Софья Евгеньевна, м.н.с. [Sofya E. Lapshina, junior reseacher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>; e-mail: s.e.lapshina@gmail.com

Макарова Екатерина Олеговна [Ekaterina O. Makarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-8885>; e-mail: makarova-katerina28@mail.ru

Афонин Семен Владимирович, ординатор [Semyon V. Vladimirovich, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4552-5999>; e-mail: semka101@yandex.ru

Шолохов Георгий Владимирович [Georgy V. Sholokhov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8453-6047>;

e-mail: doctor.sholokhov@yandex.ru

Мациевская Анна Юрьевна [Anna Y. Macievsкая]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1700-5668>;

e-mail: stennikova_a@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Гальченко М.И., Лапшина С.Е., Макарова Е.О., Афонин С.В., Шолохов Г.В., Мациевская А.Ю. Система прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии DRAMS // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 451-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Molotkova MA, Galchenko MI, Lapshina SE, Makarova EO, Afonin SV, Sholokhov GV, Macievsкая AY. DRAMS — the new system for predicting type 2 diabetes mellitus remission after baritarc surgery. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):451-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13169>

ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ПЕРИОД 2016–2023 ГГ., И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.Н. Лаптев, Т.Т. Князева*, О.Б. Безлепкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Внедрение в клиническую практику современных технологий: помповая инсулиноterapia (НПИИ) и непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) значительно облегчил жизнь людей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Однако сопровождается ли это достижением лучшей компенсации у детей и подростков — этот вопрос пока не получил утвердительного ответа.

ЦЕЛЬ. Проанализировать взаимосвязь гликемического контроля с использованием НПИИ и НМГ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 6382 ребенка с СД1 в возрасте от 1 года до 18 лет, наблюдавшиеся в течение 8 лет (2016–2023 гг.). Оценивали частоту использования НПИИ и НМГ и исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и % детей, имеющих $HbA_{1c} < 7,0\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень HbA_{1c} снижался с 8,6% в 2016 г. до 7,7% в 2023 г. ($p < 0,001$). Параллельно увеличивался % детей, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$ с 11 до 29%. За этот период использование НМГ выросло с 11,6 до 84%, НПИИ — с 38,7 до 42,3% ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение в клиническую практику НПИИ и НМГ значимо сопровождается улучшением компенсации СД1 у детей как по уровню HbA_{1c} , так и увеличению процента детей, достигающих целевых значений $HbA_{1c} < 7,0\%$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрерывная подкожная инфузия инсулина (помповая инсулиноterapia); непрерывный мониторинг глюкозы; сахарный диабет у детей; гликированный гемоглобин; компенсация сахарного диабета.

THE INTRODUCTION OF NEW TECHNOLOGIES FOR INSULIN THERAPY AND GLYCEMIC CONTROL IN CLINICAL PRACTICE IN THE PERIOD 2016-2023, AND THEIR IMPACT ON ACHIEVING TREATMENT TARGETS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Dmitry N. Laptev, Tila T. Knyazeva*, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and continuous glucose monitoring (CGM) improve daily life for people with Type 1 Diabetes Mellitus dramatically (T1D). However, there are still no compelling evidences that the use of insulin pumps (IP) and continuous glucose monitors (CGM) really help to improve diabetes control in children and adolescents.

AIM: to analyze the relation between diabetes control and the use of insulin pumps and continuous glucose monitors in children.

MATERIALS AND METHODS: 6382 children with T1D aged 1–18 years were enrolled in this study. Frequency of CSII and CGM use, HbA_{1c} level and the percentage of children with $HbA_{1c} < 7.0\%$ were analyzed.

RESULTS: HbA_{1c} decreased from 8.6% to 7.7% for 7 years ($p < 0.001$). Simultaneously the quantity of children with $HbA_{1c} < 7.0\%$ increased from 11% to 29%. During this period the use of CGM increases dramatically from 11.6% to 84%. The use of IP increases from 38.7% to 42.3% ($p < 0.001$).

CONCLUSION: CSII and continuous glucose monitors use statistically significant improves T1D control in children according to mean HbA_{1c} level decrease and the quantity of children with target HbA_{1c} level increase.

KEYWORDS: continuous subcutaneous insulin infusion (CSII); continuous glucose monitoring (CGM); Type 1 Diabetes Mellitus; HbA_{1c} .

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, основой лечения которого является постоянная инсулиноterapia под контролем показателей уровня глюкозы. Высокий риск осложнений СД1 требует постоянного контроля заболевания со сторо-

ны пациента или его родителей. За последние годы подходы к лечению СД1 существенно изменились в пользу большего использования различных технологий для введения инсулина и измерения глюкозы [1–3].

Широкое использование метода непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) или помповой



инсулинотерапии, а также непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) способствовало улучшению гликемического контроля и качества жизни детей с СД1 [2, 4, 5]. В то же время известно, что многие дети с СД1 не достигают оптимального уровня компенсации.

Имеющиеся данные по детям в Российской Федерации (РФ) не позволяют оценить объем и структуру внедрения технологий и их потенциальное влияние на гликемический контроль. В то же время это может быть важно с точки зрения понимания и оценки общего вклада технологий в терапию СД1 у детей, а также поиска путей улучшения результатов лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать гликемический контроль (уровень HbA_{1c} и процент участников исследования, достигших компенсации) и распространение НПИИ и НМГ у детей с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное, одноцентровое сравнительное исследование с ретроспективным сбором данных.

Процедуры исследования

В соответствии с целями исследования из электронной медицинской карты (ЭМК) пациента в медицинской информационной системе учреждения были получены данные о пациентах детского возраста с СД1, госпитализированных в стационар в период с 01.01.2016 по 30.04.2023 гг. Данные из ЭМК включали в себя: дату рождения пациента, дату госпитализации, дату постановки диагноза (с точностью до месяца), уровень HbA_{1c} при обследовании, метод инсулинотерапии (множественные инъекции инсулина (МИИ) или НПИИ), метод контроля уровня глюкозы (НМГ или самоконтроль уровня глюкозы крови (СКГК)).

Способ формирования выборки

Критерии включения: возраст — от 1 до 18 лет, диагноз: «СД1», установленный на момент госпитализации, длительность СД1 более 3 месяцев, наличие данных о длительности СД1, возрасте (дате рождения) и уровне HbA_{1c} в ЭМК пациента.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки SciPy 1.11.3 [6].

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3], если не указано другого. Различия между количественными признаками оценивались с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Номинативные данные описывались в виде абсолютной (n) и относительной частоты (%). Доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался методом Уилсона с поправкой на непрерывность [7]. Для сравнения частот в изучаемых группах использовались таблицы кросстабуляции и статистика χ^2 с по-

правкой на непрерывность, когда это необходимо (количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек <5). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Принимая во внимание возможное несоответствие участников по клиническим характеристикам, показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) как основной конечной точки были скорректированы с учетом потенциальных конфаундеров. Модель множественной линейной регрессии была построена для оценки прогнозируемого среднего уровня HbA_{1c} после учета следующих характеристик: возраста, длительности СД1. Коэффициенты линейной регрессии рассчитывались методом наименьших квадратов по данным всей выборки, скорректированный R^2 построенной модели составил 10,4%.

Результаты регрессии использовались для расчета прогнозируемого уровня HbA_{1c} — значения, которое ожидается для данной длительности СД1 и возраста. Прогнозируемый HbA_{1c} использовался для расчета скорректированного уровня HbA_{1c} по следующей формуле:

$$HbA_{1c \text{ с поправкой}} = HbA_{1c} / HbA_{1c \text{ прогнозируемый}} * HbA_{1c \text{ средний}}$$

Этическая экспертиза

Учитывая ретроспективный характер сбора и анализа данных, этическая экспертиза не проводилась. Родители пациентов подписывали информированное согласие на деперсонализированное использование данных при госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

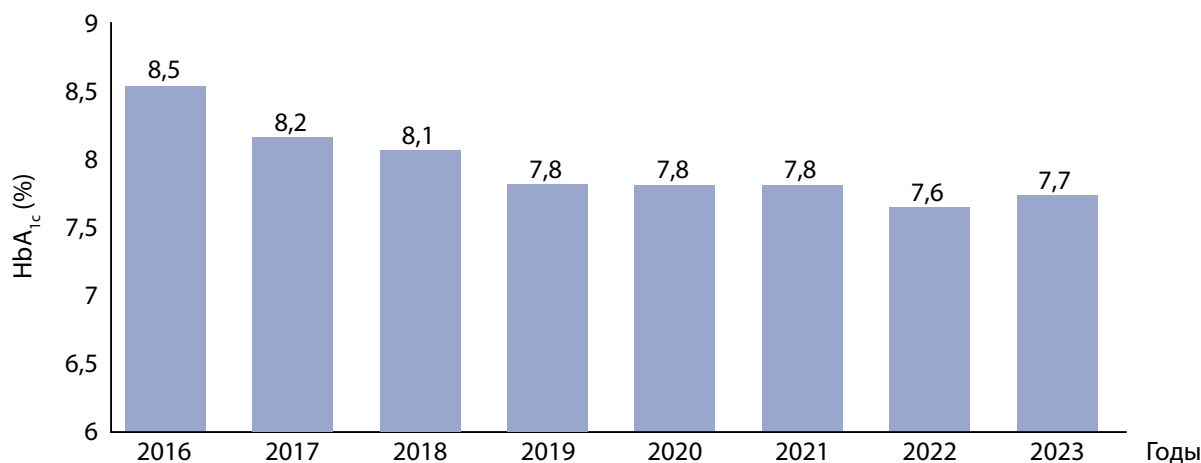
Всего в исследование было включено 6382 пациента с СД1 в возрасте от 1 года до 18 лет. Во всей выборке медиана возраста составила 11,3 [7,5; 14,5] года, длительности заболевания 3,3 [1,6; 5,8] года, уровня гликированного гемоглобина 7,9 [7,0; 9,0] %.

Показатели HbA_{1c} за весь период

Уровень HbA_{1c} за анализируемый период постепенно снижался с 8,6 [7,6; 9,7] % в 2016 г. до 7,7 [6,9; 8,7] % в 2023 г. (рис. 1). Снижение уровня HbA_{1c} сопровождалось перераспределением доли пациентов с различным уровнем компенсации, в частности с увеличением пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7,0$ % (11 % в 2016 и 29 % в 2023 гг., $p < 0,001$) и снижением пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 9$ % (39 % в 2016 и 22 % в 2023 гг., $p < 0,001$) (рис. 2).

Распространение НПИИ и НМГ за весь период

Снижение уровня гликированного гемоглобина сопровождалось увеличением доли пациентов, использующих НМГ и в меньшей степени НПИИ (рис. 3). В частности, число пациентов, использующих НМГ, увеличилось с 11,6 % (7,5–17,4) в 2016 г. до 84,0 % (78,3–88,5) в 2023 г. ($p < 0,001$), а НПИИ — с 38,7 % (31,6–46,2) до 42,3 % (35,6–49,2) ($p < 0,001$). Также существенно возросло число пациентов, применяющих НМГ и НПИИ совместно (2016: 6,6 % (3,6–11,6); 2023: 34,7 % (28,4–41,6 %)).



N	370	569	612	1066	851	1267	1342	305
Среднее	8,7	8,6	8,5	8,2	8,1	8,1	8,0	8,0
Медиана	8,6	8,3	8,2	7,9	7,8	7,8	7,7	7,7
Q1-Q3	7,6–9,7	7,5–9,4	7,3–9,4	7,0–9,1	7,0–8,9	7,0–8,8	6,9–8,7	6,9–8,7

Рисунок 1. Показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по годам в период 2016–2023 гг. Данные на графике представлены в виде медиан. Для сравнения HbA_{1c} в разные годы использован критерий χ^2 : $\chi^2=79$, $p<0,001$. Показатели HbA_{1c} скорректированы с поправкой на возраст и длительность сахарного диабета 1 типа.

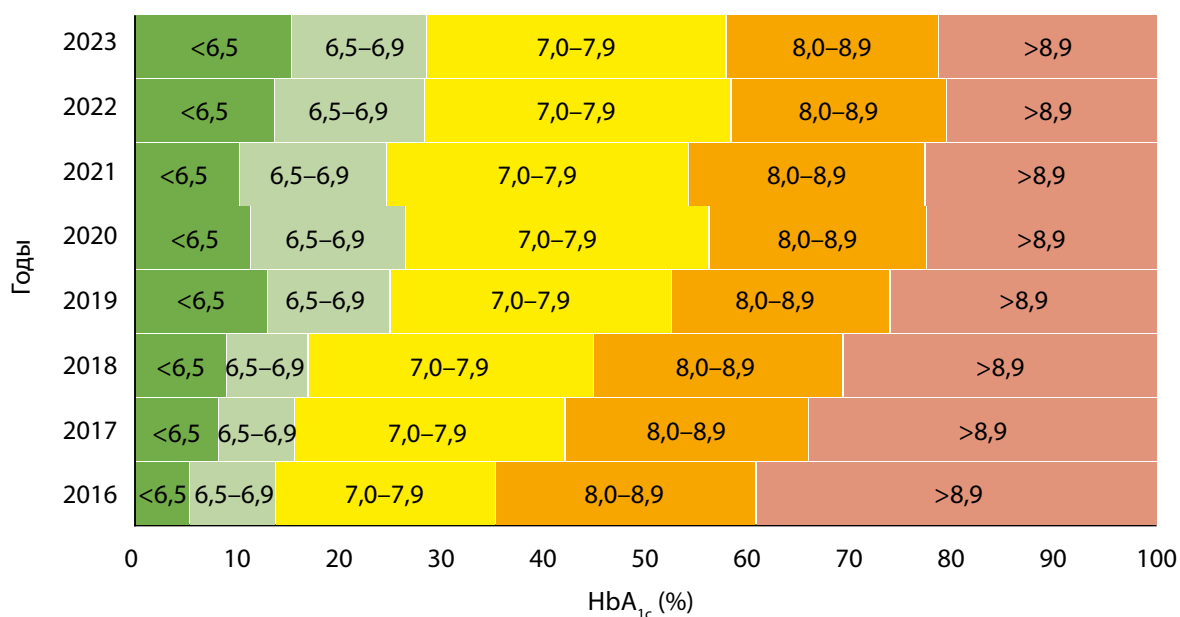


Рисунок 2. Распределение показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по различным диапазонам в период 2016–2023 гг. Показатели HbA_{1c} скорректированы с поправкой на возраст и длительность сахарного диабета 1 типа.

Влияние метода проводимой терапии на гликемический контроль

Также нами проанализирован гликемический контроль у участников исследования в зависимости от метода проводимой терапии (рис. 4). Уровень HbA_{1c} и доля пациентов, достигших компенсации СД1 (HbA_{1c}<7,0%), находились в прямой зависимости от вида и количества используемых в лечении технологий. Наименее оптимальный гликемический контроль отмечался у пациентов, получающих МИИ и СКГК (HbA_{1c}: 8,3% [7,4; 9,6]; HbA_{1c}<7,0%: 17% (15–19)), в то время как у пациентов, получавшими инсулинотерапию путем НПИИ под контролем НМГ, отме-

чались статистически значимо наименьшие показатели HbA_{1c} и большее число участников, достигших компенсации СД1 (HbA_{1c}: 7,6% [6,9; 8,4]; HbA_{1c}<7,0%: 29% (26–32)).

Гликемический контроль в зависимости от возраста

За весь анализируемый период гликемический контроль также определялся возрастом участников исследования. Наиболее низкие показатели HbA_{1c} и большая частота компенсации СД1 отмечались в детском возрасте (до 12 лет), а более высокие показатели HbA_{1c} и меньшая частота компенсации СД1 — в подростковом (старше 12 лет) и раннем возрасте (до 3 лет) (рис. 5).

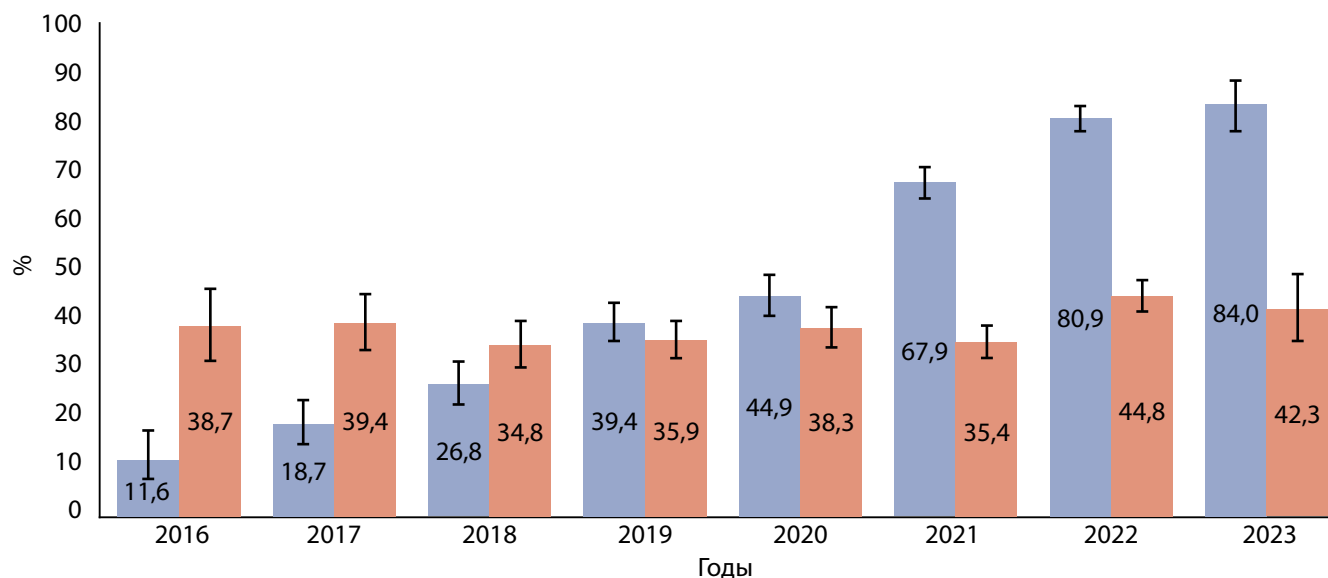
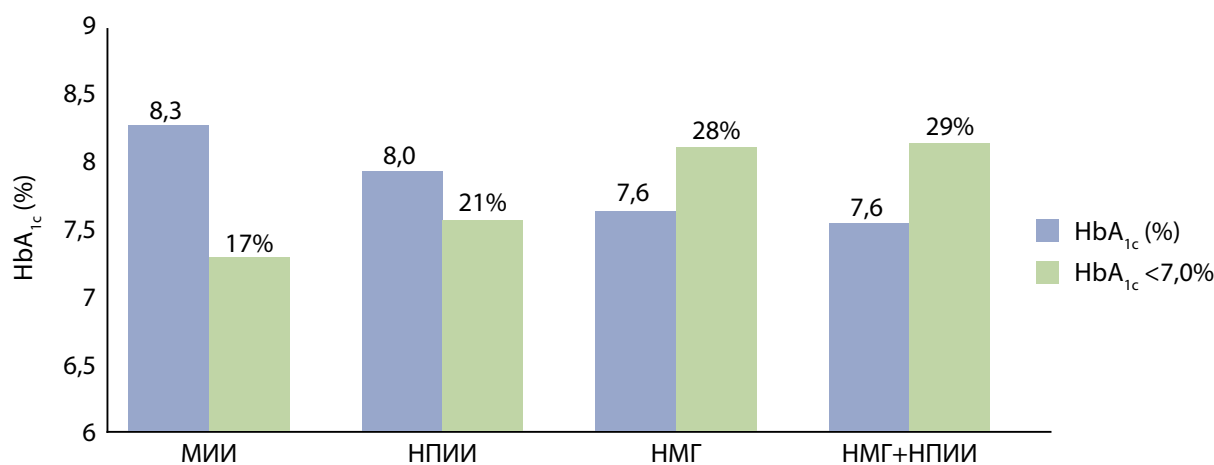


Рисунок 3. Доля участников исследования, использующих непрерывный мониторинг глюкозы (синие столбцы) и непрерывную подкожную инфузию инсулина (красные столбцы) в период 2016–2023 гг. Данные представлены в виде частот и 95% доверительных интервалов. Для сравнения частот использования НМГ и НПИИ в разные годы применяли критерий χ^2 : НМГ: $\chi^2= 942$, $p<0,001$; НПИИ: $\chi^2=27$, $p<0,001$.



N	2177	1138	1833	1234
Среднее	8,7	8,3	8,0	7,7
Медиана	8,3	8,1	7,7	7,6
Q1–Q3	7,3–9,7	7,2–9,1	6,9–8,6	6,9–8,4

Рисунок 4. Показатели HbA_{1c} (синие столбцы) и доля участников с HbA_{1c} < 7,0% (зеленые столбцы) в зависимости от метода терапии. Данные на графике представлены в виде медиан.

МИИ — множественные инъекции инсулина, НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина, НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы. Для сравнения показателей HbA_{1c} между групп терапии использован критерий Краскела-Уоллиса: $\chi^2=204$, $p<0,001$. Для сравнения долей участников с HbA_{1c} < 7,0% между групп терапии использован критерий χ^2 : $\chi^2=59$, $p<0,001$. Показатели HbA_{1c} скорректированы с поправкой на возраст и длительность сахарного диабета 1 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании была проанализирована динамика изменения гликемического контроля (уровень HbA_{1c} и процент участников исследования, достигших компенсации) и распространения НМГ и НПИИ лечения СД1 у детей, а также их взаимная зависимость. Показано, что за последние годы наблюдается снижение показателей HbA_{1c}, что сопровождается увеличением числа детей с HbA_{1c} < 7,0%. Эта динамика сопровождается увеличением доли детей, использующих НМГ и, в меньшей степени, НПИИ. Уровень глике-

мического контроля был напрямую связан с используемым методом инсулинотерапии и контроля уровня глюкозы: лучший уровень наблюдался при использовании НПИИ под контролем НМГ.

В нашем исследовании основными контрольными точками был уровень HbA_{1c} и доля участников с HbA_{1c} менее 7,0%. Неоднородный характер выборок, при сравнении в зависимости от времени госпитализации и методов лечения СД1, мог в значительной степени повлиять на полученные результаты — хорошо известно, что уровень HbA_{1c} у детей больше всего зависит от возраста и длительности СД1. Поэтому для анализа

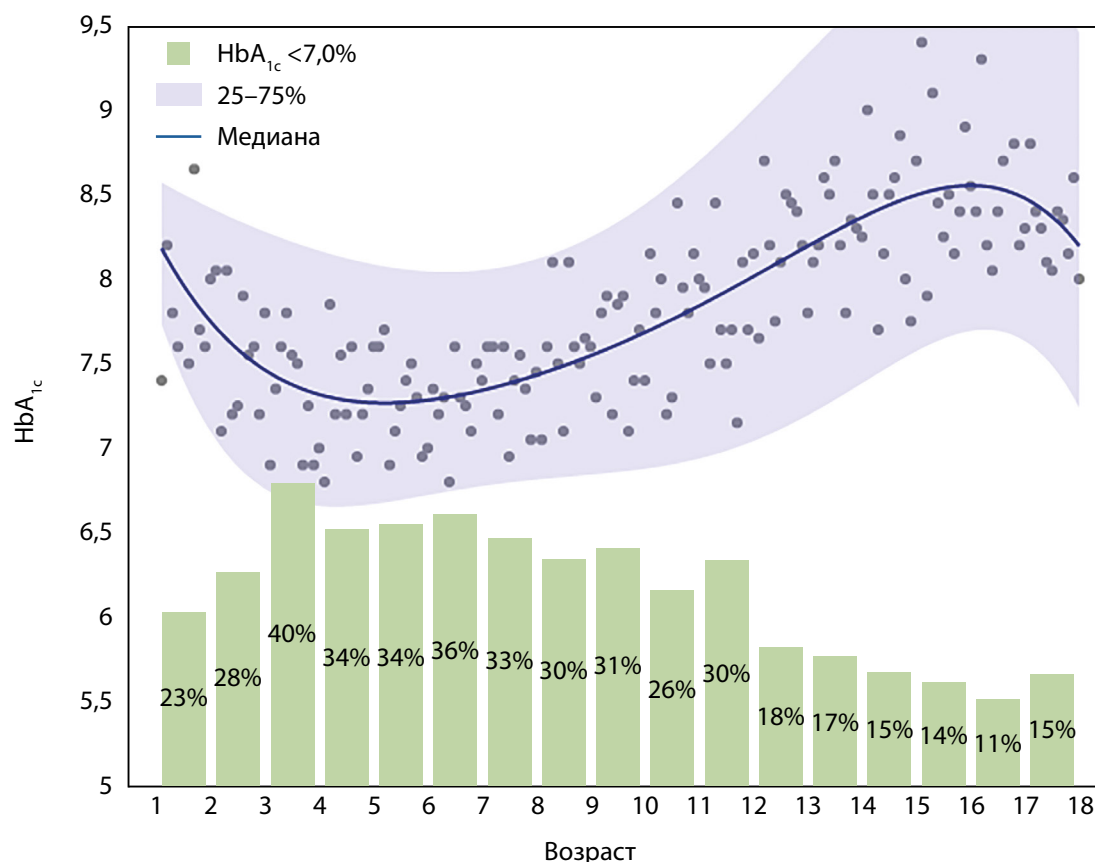


Рисунок 5. Показатели HbA_{1c} (синяя линия и диапазон: медиана и 25–75% перцентиль) и доля пациентов с $HbA_{1c} < 7,0\%$ (зеленые столбцы) в зависимости от возраста участников.

мы использовали скорректированный уровень HbA_{1c} (с поправкой на возраст и длительность СД1).

Снижение уровня HbA_{1c} у пациентов с СД1 за последние годы отмечено многими исследованиями, проведенными в том числе в РФ. Так, по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в период с 2010 по 2022 гг. уровень HbA_{1c} у пациентов с СД1 снизился с 8,3 до 7,9% [3]. По данным Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом, уровень HbA_{1c} у детей с СД1 в период 2015–2020 гг. снизился с 8,0 до 7,9% (у подростков остался без изменений — 8,0%), а доля детей с HbA_{1c} менее 7,0% увеличилась с 19,1 до 33,4% (у подростков — с 14,3 до 20,1%) [8]. Следует отметить, что в целом положительная динамика по уровню гликемического контроля наблюдалась и в предыдущие годы [9]. В то же время оценить вклад использования технологий (НМГ и НПИИ) в улучшение гликемического контроля в нашей стране сложно, так как детально эти данные не представлены.

Изменение уровня HbA_{1c} сопровождалось увеличением доли детей, использующих НМГ и НПИИ. Число пользователей инсулиновых помп и НМГ постоянно растет во всем мире [1–3]. В Российской Федерации в 2018 г. появилась система флеш-мониторирования глюкозы — FreeStyle Libre, удобство применения которой, а также хорошая точность способствовали широкому распространению НМГ в нашей стране. В то же время число пользователей инсулиновых помп не претерпело больших изменений. Отчасти это может отражать меньшую потребность в инсулиновых помпах по сравнению с НМГ, но также быть связано и с меньшей доступностью НПИИ.

Зависимость уровня HbA_{1c} от применения НМГ и НПИИ продемонстрирована рядом зарубежных исследований. Общей тенденцией в результатах этих исследований является лучший гликемический контроль при сочетанном использовании НПИИ и НМГ [2, 4, 5]. Аналогичные результаты были показаны и в нашем исследовании. Учитывая дизайн исследования, нельзя однозначно говорить о прямой зависимости между использованием НПИИ/НМГ и уровнем HbA_{1c} , так как на это могут влиять и сопутствующие факторы (приверженность к лечению, социальный статус и др.). В то же время, учитывая данные проспективных (в т.ч. рандомизированных) исследований у детей, можно ожидать такой ассоциации [10–15], особенно при сочетанном использовании НПИИ и НМГ [16]. Помимо больших функциональных возможностей, очевидно, что общее удобство введения инсулина с НПИИ и контроля уровня глюкозы с НМГ будет способствовать большей приверженности к контролю СД1, кроме того, отдельные инсулиновые помпы имеют функции автоматического управления подачей инсулина, что положительно сказывается на гликемическом контроле [17, 18].

Улучшение гликемического контроля, безусловно, является результатом комплексного взаимодействия: не только более широкого использования технологий в лечении СД1, но и внедрения новых аналогов инсулина, а также изменения подходов в лечении СД1, в частности определения более низких целевых уровней HbA_{1c} [19].

В то же время, несмотря на значительное улучшение гликемического контроля за последние годы, следует отметить, что большая часть детей с СД1 не достигает

целевого уровня HbA_{1c}. Даже при совместном использовании НПИИ и НМГ только 30% детей имеют HbA_{1c} менее 7,0%, а без использования этих технологий эта цифра практически в два раза меньше. Безусловно, характер выборки данного исследования мог определять полученный результат: за стационарной помощью чаще обращаются при худшем гликемическом контроле, однако данные других исследований демонстрируют схожую тенденцию [2, 8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный на большой сплошной выборке 6382 детей с СД1 анализ взаимосвязи внедрения в клиническую практику помповой инсулинотерапии и НМГ в течение последних 8 лет (2016–2023 гг.) сопровождался значительным нарастанием процента детей, достигающих целевых показателей HbA_{1c} <7,0% (критерий международного консенсуса по лечению сахарного диабета у детей 2022 г.) с 11% в 2016 до 29% в 2023 гг. параллельно с увеличением использования НМГ с 11%

до 84%. Увеличение распространения НМГ у детей связано с бесплатным обеспечением детей за счет государственного бюджета в рамках национальной программы «Сахарный диабет».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания №123021000040-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Безлепкина О.Б. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Князева Т.Т. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. 2020;43(1):e1-e2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1214>
2. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA. The T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4383-4389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1561>
5. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):564-572. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12121>
6. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020;17(3):261-272. doi: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
7. Shan G, Lou X, Wu SS. Continuity Corrected Wilson Interval for the Difference of Two Independent Proportions. *J Stat Theory Appl*. 2023;22(1-2):38-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s44199-023-00054-8>
8. Петрайкина Е.Е., Лаптев Д.Н., Воронцова И.Г., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 113–123. [Petraykina EE, Laptev DN, Vorontsova IG, et al. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015–2020. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):113-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12795>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392–402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
10. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005103. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005103.pub2>
11. Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Петеркова В.А. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т.48. — №3. — С. 143–146. [Emel'yanov AO, Kuraeva TL, Laptev DN, Peterkova VA. Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):143-146. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5503>
12. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — №2. — С. 122–132. [Laptev DN, Emel'yanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
13. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86–92. [Laptev DN, Bezlepkin OA, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
14. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, Biester T, Kordonouri O. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>

15. Boucher SE, Gray AR, de Bock M, et al. Effect of 6 months' flash glucose monitoring in adolescents and young adults with type 1 diabetes and suboptimal glycaemic control: managing diabetes in a 'flash' randomised controlled trial protocol. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0378-z>
16. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2403-2405. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1248>
17. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(2):303-310. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1604>
18. Passanisi S, Lombardo F, Mameli C, et al. Safety, Metabolic and Psychological Outcomes of Medtronic MiniMed 780GTM in Children, Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *Diabetes Ther.* 2024;15(2):343-365. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01501-6>
19. de Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1270-1276. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13455>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Князева Тила Тимуровна**, н.с. [Tila T. Knyazeva, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0630-936X>; e-library SPIN: 4357-4926; e-mail: shmushkovich_til@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru
Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Князева Т.Т., Безлепкина О.Б. Внедрение новых технологий инсулинотерапии и контроля гликемии в клинической практике в период 2016–2023 гг., и их влияние на достижение целевых показателей лечения у детей с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 461-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13129>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Knyazeva TT, Bezlepkina OB. The introduction of new technologies for insulin therapy and glycemic control in clinical practice in the period 2016-2023, and their impact on achieving treatment targets in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(5):461-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13129>

Директор ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии –
член-корр. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна

Основные направления деятельности Института:
диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета

Преимущества лечения в Институте диабета ГНЦ РФ ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Принцип системного обследования и лечения / комплексная
помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных
специальностей

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

Принцип непрерывного наблюдения / возможность
пожизненного амбулаторного наблюдения и профилактической
помощи в условиях НМИЦ эндокринологии

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

- Обучение пациентов, врачей, медицинских сестер принципам управления сахарным диабетом и его осложнениями
- Обучение принципам помповой инсулинотерапии (в том числе беременных с сахарным диабетом)
- Наблюдение психотерапевта и психосоциальная реабилитация

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

- Организационно-методическое сопровождение мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации
- Информационно-аналитическая база данных всех клинических сведений о пациентах с сахарным диабетом в РФ
- Изучение ключевых демографических показателей (распространенности, заболеваемости, смертности) у пациентов с сахарным диабетом
- Программы обследования пациентов с сахарным диабетом в регионах РФ в мобильном лечебно-диагностическом модуле «Диабет-центр»

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

- Лазерная коагуляция сетчатки (90–95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое лечение катаракты методом факоэмульсификации хрусталика с имплантацией современных моделей эластичных интраокулярных линз
- Операции при глаукоме



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

Директор института диабета ГНЦ РФ
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России – д.м.н., проф., акад. РАН
Шестакова Марина Владимировна



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

- Современная диагностика сердечно-сосудистой патологии, включая коронарографию
- Интервенционные методы лечения (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий)
- Программа клинико-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

- Консервативное лечение ран стопы и голеней, профилактика ампутаций (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое закрытие и пластика длительно не заживающих ран стопы
- Внутрисосудистое восстановление кровотока по артериям нижних конечностей
- Консультация врача-ортопеда с изготовлением индивидуальных стелек и обуви, подиатрический уход за кожей стопы



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

- Определение генетического риска, ранняя диагностика диабетической нефропатии и других заболеваний почек
- Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии
- Заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ)
- Посттрансплантационная реабилитация

на опережение!

117036, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – уникальный ведущий в Российской Федерации и странах СНГ современный лечебно-диагностический и научно-исследовательский комплекс эндокринологического профиля

Центр аккумулирует самые современные научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в области эндокринологии, проводит экспертный анализ научных достижений и координирует работу региональных эндокринологических – диабетологических центров

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии предлагает услуги по предоставлению медицинской помощи на дому врача-эндокринолога

Консультации оказывают специалисты в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, синдрома диабетической стопы, а также детские эндокринологи. В домашних условиях пациентам выполняются УЗИ щитовидной железы, УЗДГ артерий нижних конечностей, ЭКГ и необходимые лабораторные исследования.

Консультации на дому проводят специалисты, имеющие степени **доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук**, а также врачи высшей категории.



В домашних условиях пациентам проводятся:

- лабораторная **диагностика нарушений углеводного обмена** (включая гликозилированный гемоглобин – HbA_{1c});
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопиза, надпочечников, половых желез) и др.

Вызов врача на дом возможен по Москве и Московской области ежедневно с 8.30 до 16.00, кроме субботы и воскресенья.

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно **по телефону:**

8 (916) 996-74-60 или 8 (499) 500-00-90.

СУБАНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SUCCESS В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИГЛАРЛИКСИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© О.К. Викулова^{1*}, Р.А. Атанесян², С.Д. Мовсесян³, Ю.П. Касаткина⁴, А.А. Перевязка², Е.Л. Зайцева¹, М.И. Харахулах⁵, Н.В. Андреева⁶, И.А. Кривошеева⁷, С.В. Воробьев⁸, Т.В. Саприна⁹, Д.А. Авалиани², М.А. Прудникова¹⁰, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь

³Городская поликлиника №25, Краснодар

⁴Центральная городская клиническая больница, Ульяновск

⁵Томская областная клиническая больница, Томск

⁶Консультативно-диагностический центр 6, Москва

⁷Городская клиническая больница №1, Новосибирск

⁸Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

⁹Сибирский государственный медицинский университет, Томск

¹⁰АО «Санофи Россия», Москва

ЦЕЛЬ. Оценить влияние добавления фиксированной комбинации инсулина гларгин (100 Ед/мл) и ликсисенатида (иГларЛикси) пациентам российской популяции с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) ± инсулин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В Российский субанализ международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования SUCCESS было включено 160 пациентов с СД2 из 11 регионов Российской Федерации, начавших терапию иГларЛикси в течение 1 мес до включения, вне связи с исследованием. Первичная конечная точка: изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от исходного уровня через 6 мес. Вторичные конечные точки: изменение HbA_{1c} через 12 мес; достижение индивидуального целевого HbA_{1c} через 6 и 12 мес; изменение ГПН, ППГ и массы тела через 6 и 12 мес; динамика дозы иГларЛикси. Конечные точки безопасности: оценка частоты всех нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ и НЯ, представляющих особый интерес, частота гипогликемий за период исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст пациентов в российской популяции составил $60,8 \pm 9,4$ года; длительность СД2 — 11,4 года, HbA_{1c} — $9,3 \pm 1,5\%$, ИМТ — $33,3 \text{ кг/м}^2$. До включения в исследование большинство пациентов находились на терапии 2 ПССП (36,3%) и 3 ПССП (27,5%), на терапии инсулином — 32,5%. Среднее снижение HbA_{1c} через 6 мес составило $-1,81\%$, через 12 мес $-2,03\%$. Через 12 мес 51,3% пациентов достигли индивидуальных целевых значений HbA_{1c} и 46,7% пациентов достигли 3-компонентной цели по HbA_{1c} с отсутствием подтвержденных или тяжелых гипогликемий и набора массы тела. Снижение массы тела через 12 мес составило $-3,3 \pm 4,4 \text{ кг}$. За период исследования было зарегистрировано 17 случаев гипогликемии (0,106 событий на пациенто-год); 1 эпизод тяжелой гипогликемии (0,006 событий на пациенто-год). Общее число НЯ — 43 (26,9%), серьезных НЯ — 10 (6,3%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Российский субанализ наблюдательного исследования показал, что в реальной клинической практике включение в схему терапии иГларЛикси у пациентов с СД2, не достигающих цели на ПССП±инсулин, значительно улучшает показатели гликемического контроля с низким риском гипогликемий и без увеличения массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; фиксированная комбинация; инсулин гларгин; ликсисенатид; реальная клиническая практика.

REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIXED-RATIO COMBINATION INSULIN GLARGINE 100 U/ML PLUS LIXISENATIDE IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES (T2DM): SUBANALYSIS OF THE INTERNATIONAL, MULTICENTRE, PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY SUCCESS IN THE RUSSIAN POPULATION

© Olga K. Vikulova^{1*}, Roza A. Atanesyan², Stella D. Movsesyan³, Yuliya P. Kasatkina⁴, Aleksandra A. Perevyazka², Ekaterina L. Zaytseva¹, Marina I. Kharakhulakh⁵, Natalya V. Andreeva⁶, Inga A. Krivosheyeva⁷, Sergey V. Vorobyev⁸, Tatyana V. Saprina⁹, Diana A. Avaliani², Marina A. Prudnikova¹⁰, Marina V. Shestakova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Regional Endocrinological center, Stavropol, Russia

³Outpatient department №25, Krasnodar, Russia

⁴OPD №1 of Central city clinical hospital, Ulyanovsk, Russia

⁵Endocrinological Diagnostical centre of regional CH, Tomsk, Russia

⁶Clinical diagnostic center №6, Moscow, Russia

⁷Clinical city hospital №1, Novosibirsk, Russia

⁸Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

¹⁰JSC Sanofi Russia, Moscow, Russia

AIM: To evaluate the impact a fixed-ratio combination of insulin glargine(100U/ml) and lixisenatide(iGlarLixi) on the glyce-mic control in Russian study T2D population uncontrolled on OAD $\pm$ insulin therapy in real-world settings.

MATERIALS AND METHODS: The Russian subanalysis of international, multicentre, prospective, observational SUCCESS study included 160 T2DM patients who had initiated iGlarLixi within 1 month prior to study inclusion from 11 regions of the Russian Federation. The primary endpoint — HbA_{1c} change from baseline to month 6. Secondary endpoints: HbA_{1c} change after 12 months, achievement of target HbA_{1c} levels after 6 and 12 months; change in FPG and PPG, change in body weight after 6 and 12 months, iGlarLixi dose dynamics. Safety endpoints: adverse events, serious adverse events, adverse events of special interest, frequency of hypoglycemia during the study period.

RESULTS: The average age of patients in the Russian population was 60.8 $\pm$ 9.4 years; average duration of T2DM was 11.4 years, mean HbA_{1c} — 9.3 $\pm$ 1.5%; mean BMI 33.3 kg/m². Prior to the study, most patients were on 2 (36.3%) and 3 OADs (27.5%), 32.5% — on insulin therapy. The mean change of HbA_{1c} at month 6 was -1.81%, and -2.03% at month 12. 51.3% patients achieved individual HbA_{1c} targets at month 12, 46.7% of patients achieved the HbA_{1c} target without hypoglycemia and weight gain. The decrease of body weight in 12 months was -3.3 $\pm$ 4.4 kg. During the study period, 17 cases of hypoglycemia were recorded (0.11 events per patient-year); 1 severe hypoglycemia (0.01 events per patient-year). The total number of adverse events (AEs) was 43(26.9%), serious AEs - 10 (6.3%).

CONCLUSION: According to the results of this prospective real world sub-group analysis, initiation of iGlarLixi in Russian adults with T2DM uncontrolled on OADs $\pm$ insulin significantly improves glycemic control with low risk of hypoglycemia and no body weight increase.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; fixed ratio combination; insulin glargine; lixisenatide; real world settings.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — сложное многофакторное заболевание, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением, что определяет необходимость интенсификации терапии для удержания гликемического контроля.

При всем многообразии факторов, влияющих на диабетические исходы и прогноз пациентов, целевой контроль гликемии остается краеугольным камнем стратегии предупреждения риска развития и прогрессирования диабетических осложнений — основной причины инвалидизации и смертности. В настоящее время для лечения пациентов с СД2 доступны девять классов антидиабетических препаратов, при этом, согласно современным тенденциям, для достижения целевого контроля гликемии приоритет отдается именно комбинированной терапии, влияющей на различные звенья патогенеза данного заболевания.

С учетом прогрессирующего течения заболевания и постепенной утраты функции бета-клеток пациенты с СД2 нуждаются в своевременной интенсификации сахароснижающей терапии. Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с СД2, при недостижении целевого уровня HbA_{1c} в течение 3–6 мес необходимо усилить схему лечения, своевременно назначив комбинацию препаратов, одним из которых может быть инсулин [1, 2]. В качестве опции старта и интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2 в актуальных клинических рекомендациях рассматривается назначение фиксированной

комбинации арГПП-1 и базального инсулина, которая может быть выбрана в качестве приоритетной вне зависимости от текущего значения HbA_{1c} [2].

Как один из вариантов фиксированной комбинации (ФК), в РФ доступна комбинация инсулина гларгин (100 Ед/мл) с ликсисенатидом (иГларЛикси). Препарат иГларЛикси обеспечивает снижение гликемии как натощак, так и постпрандиально. Важное преимущество препарата — это удобство применения за счет введения одной инъекции в сутки. Применение фиксированной комбинации иГларЛикси обеспечивает высокую сахароснижающую эффективность (динамика по уровню HbA_{1c} от 1 до 2,5 % (в зависимости от исходного значения) в сочетании с подтвержденными параметрами безопасности терапии, прежде всего, в аспекте низкого риска развития гипогликемических состояний, что было показано в ряде международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3, 4, 5, 6]. Вместе с тем исследования реальной клинической практики (РКП), позволяющие оценить эффективность и безопасность препарата в обычных условиях амбулаторного приема, приобретают все более важное значение, что определило цели и задачи данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние добавления фиксированной комбинации инсулина гларгин (100 Ед/мл) и ликсисенатида (иГларЛикси) в реальной клинической практике у пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим

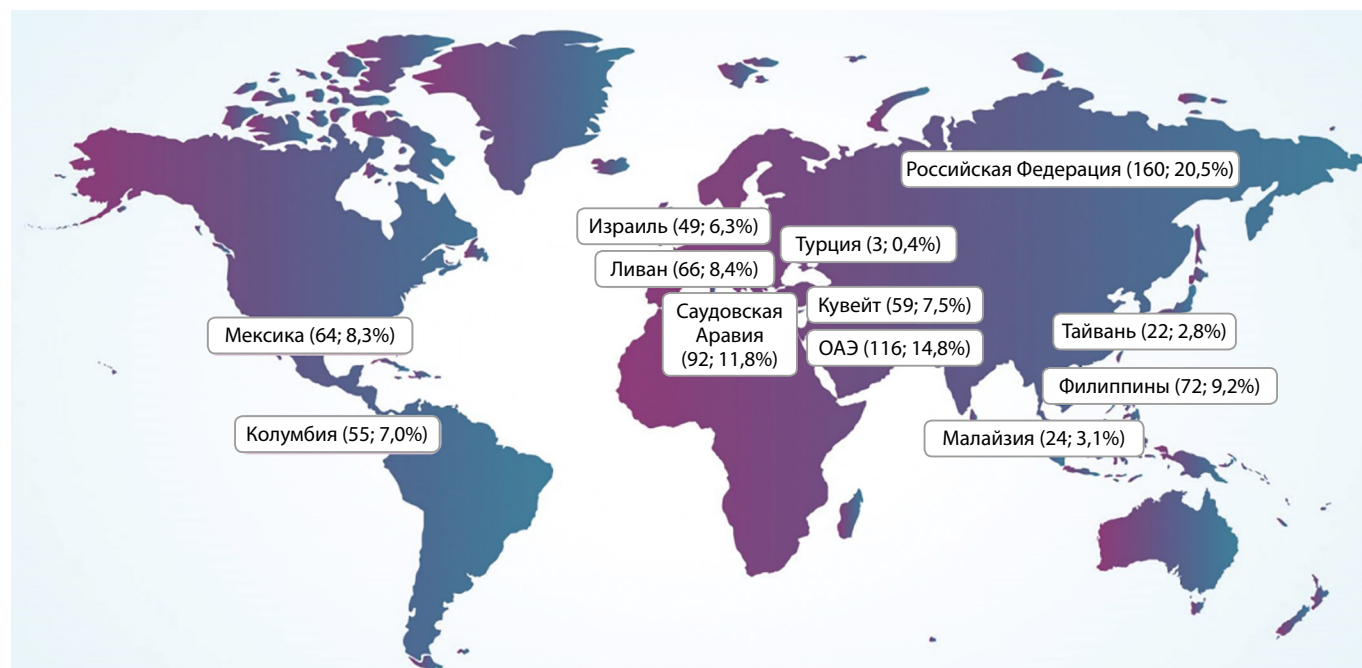


Рисунок 1. Страны — участники исследования SUCCESS на карте мира.

контролем на терапии ПССП±инсулин через 6 и 12 месяцев терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В международное многоцентровое проспективное наблюдательное неинтервенционное 12-месячное исследование SUCCESS [7] было включено 737 взрослых пациентов с СД2. Страны-участники представлены на рис. 1.

В Российский субанализ включено 160 пациентов с СД2 из 11 регионов Российской Федерации, из них 154 пациента, имевшие данные HbA_{1c} исходно и на фоне терапии, составили анализируемую когорту.

Период исследования

Набор пациентов происходил с октября 2020-го до августа 2021 г., последний визит — в сентябре 2022 г., длительность наблюдательного периода составила 12 мес.

Критерии включения: пациенты с СД2, начавшие терапию фиксированной комбинацией иГларЛикси в рутинной клинической практике, независимо от участия в исследовании по решению лечащего врача в течение 1 мес до включения в исследование (т.е. подписания формы информированного согласия); возраст ≥18 лет; доступные результаты HbA_{1c} на момент начала терапии/или в течение 1 мес до/или через 15 дней после начала терапии иГларЛикси; готовность и желание пациента осуществлять самоконтроль гликемии и вести дневник пациента; подписанное информированное согласие до включения в исследование.

Критерии исключения: гиперчувствительность в анамнезе к инсулину гларгин и/или ликсисенатиду, противопоказания для назначения иГларЛикси, беременность или период грудного вскармливания, женщины репродуктивного возраста, не использующие эффективные

методы контрацепции, несоответствие пациента критериям для участия в исследовании, по мнению исследователя, участие в другом клиническом исследовании.

Исследуемые параметры включали: социально-демографические показатели (возраст, пол, расовая принадлежность), анамнез СД2, общий медицинский анамнез (данные о наличии сопутствующих заболеваний, уровень HbA_{1c} (лабораторно в исследовательском центре), уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) лабораторно и при самоконтроле по глюкометру и постприандиальная гликемия (ППГ) при самоконтроле по глюкометру, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), параметры терапии препаратом иГларЛикси (доза и ее титрация), другие препараты, применяемые в терапии СД2, наличие осложнений СД (без указания стадии), терапия сопутствующих заболеваний, эпизоды гипогликемии, исходы, сообщаемые пациентами (оценивались с помощью опросника Treatment Related Impact Measure for Diabetes (TRIM-D) [8].

Первичная конечная точка: изменение уровня HbA_{1c} от исходного уровня через 6 мес лечения.

Вторичные конечные точки: изменение HbA_{1c} от исходного уровня через 12 мес терапии, достижение индивидуального целевого уровня HbA_{1c} через 6 и 12 мес терапии; изменение ГПН, ППГ и массы тела от исходного уровня через 6 и 12 мес; динамика дозы иГларЛикси через 3, 6 и 12 мес лечения.

Конечные точки безопасности: нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, нежелательные явления, представляющие особый интерес, процент пациентов с хотя бы одним эпизодом подтвержденной симптоматической гипогликемии (<3,9 ммоль/л и <3,0 ммоль/л), включая ночную гипогликемию, и процент пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой гипогликемии (требующей помощи).

В рамках рутинной клинической практики пациенты посещали медицинское учреждение исходно, при включении (Визит 1), через 3 мес (Визит 2), через 6 мес

Таблица 1. Перечень данных, собираемых на каждом визите

Показатель	Визит 1	Визит 2 3 мес	Визит 3 6 мес	Визит 4 12 мес
Форма согласия + критерии включения/исключения + демографические характеристики	x			
Физикальное обследование (рост/масса тела)	x	x	x	X
Анамнез СД и других заболеваний + осложнения СД	x			
Предыдущая и текущая терапия СД и других заболеваний	x	x	x	X
HbA _{1c}	x	x	x	X
Установление индивидуальной цели HbA _{1c}	x			
ГПН лабораторно	x	x	x	X
ГПН и ППГ по СКГК	x	x	x	X
Доза иГларЛикси и тип ручки	x	x	x	X
Симптоматические гипогликемии	x	x	x	X
TRIM-D	x	x	x	X
Проверка дневника нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ)	x	x	x	X

(Визит 3) и через 12 мес (Визит 4). Врач-исследователь заполнял карту пациента по данным первичной медицинской документации (табл. 1).

Для оценки исходов, сообщаемых пациентами, использовался опросник «Оценка влияния лечения на пациентов с сахарным диабетом» (TRIM-D). Определение влияния терапии производилось по результатам суммы баллов 28 пунктов из 5 блоков вопросов (Бремя заболевания, Повседневная жизнь, Управление диабетом, Комплаентность, Психологическое здоровье), при этом каждый параметр оценивался по 5-балльной шкале (более низкий балл свидетельствовал о недовольстве или неудобстве пациента, а более высокий — напротив, о более высокой удовлетворенности лечением).

Распределение пациентов в исследовании представлено на рис. 2.

Причинами досрочного прекращения участия в исследовании были: нежелательные явления — 2 (1,25%), недостаточная эффективность — 2 (1,25%).

Статистический анализ

Для анализа первичной конечной точки использовалась модель смешанного эффекта для повторных измерений. Эта модель оценки фиксированного категориального эффекта (3-й мес, 6-й мес и 12-й мес) с исходным значением HbA_{1c} в качестве фиксированной непрерывной коварианты. Точность оценивалась посредством 95% доверительного интервала (95% ДИ) по методу наименьших квадратов (LS) между исходным и полученным в ходе лечения показателем, где не включение 0 в 95% ДИ соответствует статистической значимости. Вторичные конечные точки представлены в виде процентов (%) и 95% ДИ для

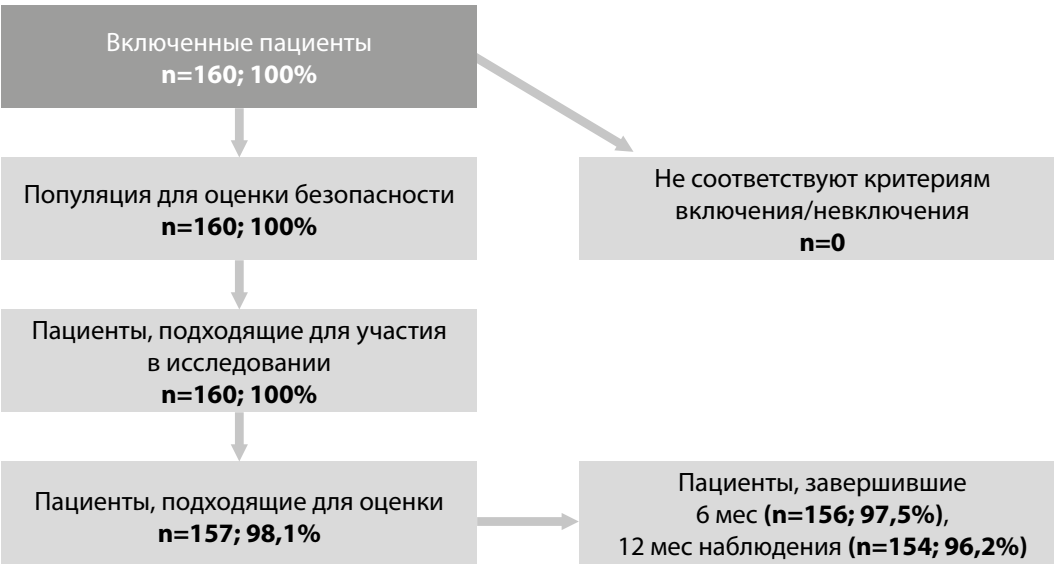


Рисунок 2. Распределение пациентов в исследовании SUCCESS. Включенные пациенты — все пациенты, подписавшие информированное согласие; популяция для оценки безопасности — пациенты, получавшие лечение iGlarLixi; пациенты, подходящие для участия в исследовании — пациенты, которые соответствовали критериям включения и критериям исключения, без серьезных или критических отклонений протокола, связанные с критериями включения и исключения; пациенты, подходящие для оценки — пациенты с доступным исходным уровнем HbA_{1c} и хотя бы одним значением HbA_{1c} после исходного уровня.

бинарных конечных точек с использованием того же подхода, что и для первичной конечной точки. Переменные, связанные с параметрами безопасности, оценивались с использованием стандартной описательной статистики. Категориальные признаки представлены в виде числа случаев (n) и частот (%). Непрерывные переменные представлены с использованием средних значений, стандартного отклонения (CO), медианы, квартилей и диапазонов значений. Описательная статистика количественных параметров эффективности и безопасности проводилась по наблюдаемым случаям, т.е. в анализ включались только пациенты с имеющимися данными на конкретном визите.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований (г. Москва, Ленинградский пр-т, 51): протокол №13 от 17.07.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Демографические и клинические данные пациентов при включении в исследование представлены в табл. 2.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование SUCCESS

Параметр	Международная когорта (n=737) [3]	Российская когорта (n=160)
Возраст, лет	57,8 (11,2)	60,8 ± 9,4
<65 лет, n (%)	520 (70,6)	102 (63,8)
65–75 лет, n (%)	178 (24,2)	54 (33,8)
≥75 лет, n (%)	39 (5,3)	4 (2,5)
Мужчины, n (%)	361 (49,0)	51 (31,9)
ИМТ, кг/м²*	30,4 (5,3)	33,3 ± 5,8
<25, n (%)	95 (13,5)	8 (5,1)
25–30, n (%)	275 (39,2)	40 (25,5)
30–35, n (%)	211 (30,1)	54 (34,4)
≥35, n (%)	121 (17,2)	55 (35)
Длительность СД2, лет**	11,9 (7,0)	11,4 (5,9)
1–5 лет, n (%)	85 (11,6)	19 (12)
5–10 лет, n (%)	225 (30,7)	48 (30,4)
≥10 лет, n (%)	422 (57,7)	91 (57,6)
Возраст дебюта СД2, лет	47,8 (10,3)	51,2 (8,5)
HbA _{1c} , %*	9,3 ± 1,7	9,3 ± 1,5
ГПН, ммоль/л	9,7 ± 3,1	9,3 ± 2,3
Длительность терапии ПССП, лет***	11,2 (6,7)	11,1 (6,0)
Применение ПССП исходно, n (%) ^a		
Без терапии	132 (19,3)	15 (9,4)
1 ПССП	161 (23,5)	43 (26,9)
2 ПССП	195 (28,5)	58 (36,3)
≥3 ПССП	197 (28,8)	44 (27,5)
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)****		
Любые ССП (кроме инсулина)	571 (77,5)	141 (88,1)
Бигуаниды	319 (43,3)	125 (78,1)
Производные сульфонилмочевины	239 (32,4)	81 (50,6)
Ингибиторы ДПП-4	107 (14,5)	14 (8,8)
Ингибиторы НГЛТ-2	231 (31,3)	27 (16,9)
Базальный инсулин	166 (22,5)	49 (30,6)
Инсулин короткого действия	54 (7,3)	7 (4,4)
Поздние осложнения СД, n (%)		
Любые	370 (50,2)	130 (81,3)
Нейропатия	265 (36,0)	110 (68,8)
Нефропатия	143 (19,4)	38 (23,8)
Ретинопатия	170 (23,1)	61 (38,1)

Примечание: *n=157, ** n=158, ***n=159, ****пациент может быть учтен в разных группах по ССП
^a применение ПССП исходно — препараты, принимаемые в течение 1 месяца до начала введения иГларЛикс.
Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано другое; ИМТ — индекс массы тела; ГПН — глюкоза плазмы натощак; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ПССП — пероральный сахароснижающий препарат; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ингибиторы ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; ингибиторы НГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

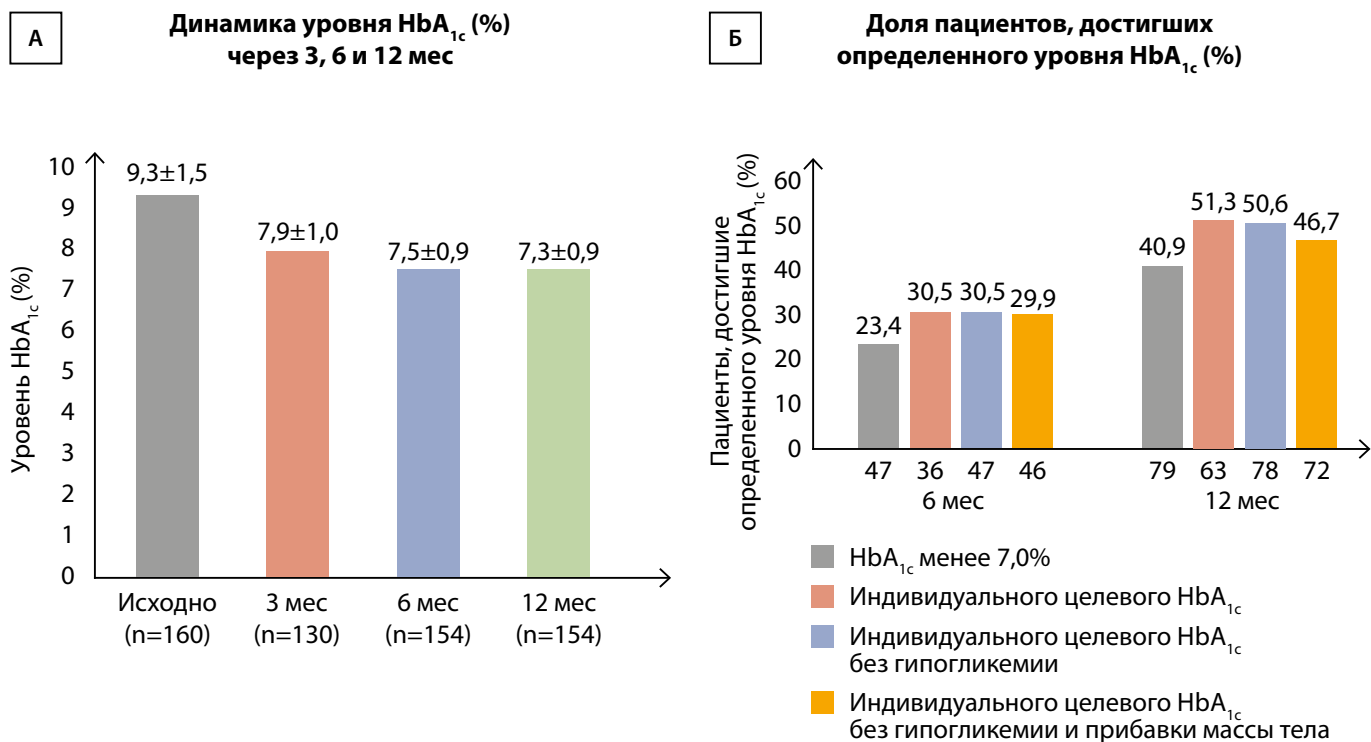


Рисунок 3. Динамика и достижение целевого HbA_{1c} в течение периода исследования.
(Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение)

Показатели гликемического контроля

Динамика уровня HbA_{1c}

Исходный уровень HbA_{1c} у оцениваемых пациентов (среднее ± СО) составил 9,3±1,5%. Динамика HbA_{1c} через 6 мес: -1,81% (95% ДИ: -1,94, -1,68), через 12 мес -2,03±1,5% (95% ДИ -2,17, -1,88) (рис. 3А). Доля пациентов, достигших индивидуальных целевых значений HbA_{1c} через 6 мес, составила 30,5%, через 12 мес — 51,3%. При этом через 12 мес терапии 46,7% пациентов достигли целевого уров-

ня HbA_{1c} в отсутствие подтвержденных гипогликемий/тяжелых гипогликемий и прибавки массы тела (рис. 3Б).

Исходный уровень ГПН составил 9,3±2,3 ммоль/л; динамика ГПН через 6 мес терапии.

-2,1 (95% ДИ: -2,6, -1,6) ммоль/л, через 12 мес -2,7 (95% ДИ -3,1, -2,3) (рис. 4А).

Уровень ППГ исходно составил 11,1±2,4 ммоль/л; динамика ППГ через 6 мес терапии.

-2,0 (95% ДИ: -2,5, -1,5) ммоль/л, через 12 мес -2,7 (95% ДИ -3,1, -2,3) (рис. 4Б).

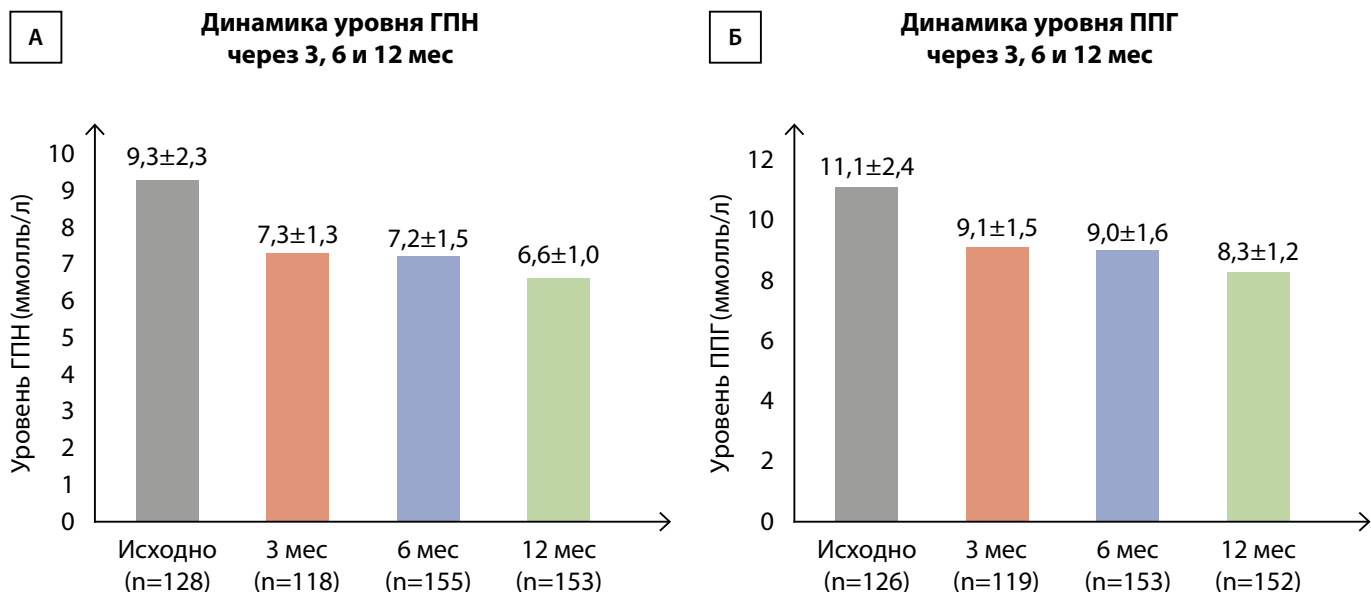


Рисунок 4. Динамика уровня ГПН и ППГ в течение периода исследования.

(А — глюкоза в плазме натощак (ГПН); Б — постприанальная гликемия (ППГ)). Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение.

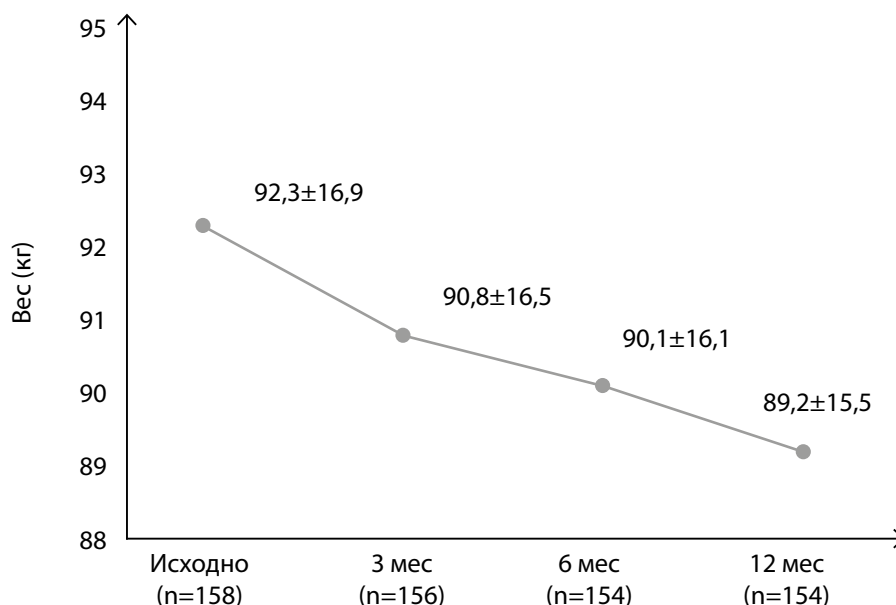


Рисунок 5. Динамика массы тела через 3, 6 и 12 месяцев.
Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение.

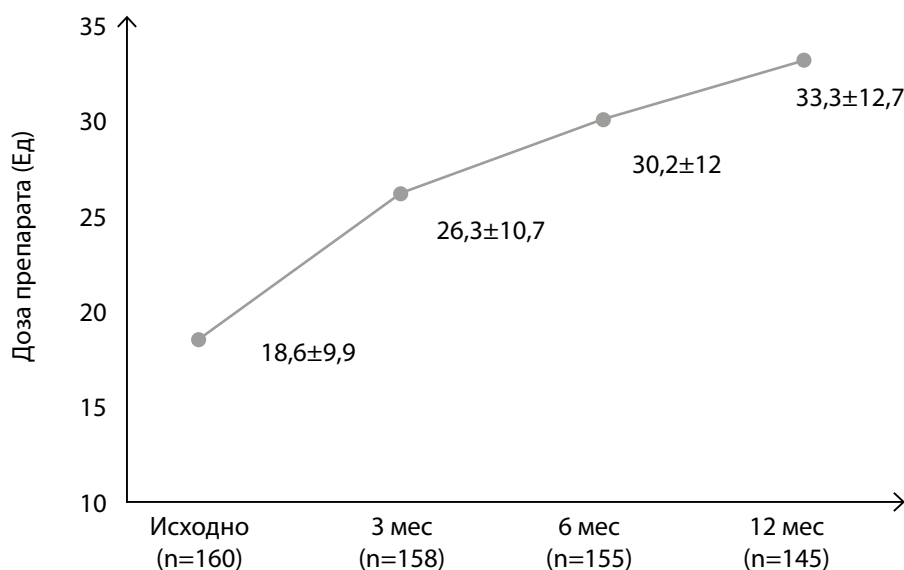


Рисунок 6. Изменение дозы препарата иГларЛикси через 3, 6 и 12 месяцев.
Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Динамика массы тела в течение периода исследования

Исходно масса тела была 92,3±16,9 кг, снижение через 6 мес терапии -2,4±3,3 кг, через 12 мес -3,3±4,4 кг (рис. 5). И через 12 мес терапии масса тела составила 89,2±15,5 кг.

Дозы препарата иГларЛикси в течение периода исследования

Исходно доза препарата иГларЛикси составляла 18,6±9,9 [95% ДИ: 17,1, 20,2] Ед, через 12 мес доза препарата возросла до 33,3±12,7 [95% ДИ: 31,2, 35,4] Ед. Абсолютное увеличение дозы препарата через 6 мес

терапии составило 11,7±9,5 [95% ДИ: 10,2, 13,2] Ед, через 12 мес 15,2±12,0 [95% ДИ: 13,2, 17,2] Ед (рис. 6).

Исходы, сообщаемые пациентами

Исходы, сообщаемые пациентами, оценивались с использованием шкалы TRIM-D (Treatment Related Impact Measure for Diabetes). Исходно по шкале TRIM-D сумма баллов составила 65,8±9,6 балла, через 12 мес этот показатель увеличился до 70,5±6,9 балла. Абсолютный прирост составил через 6 мес терапии 3,6±6,4 [95% ДИ: 2,5, 4,6] балла, через 12 мес 4,6±8,2 [95% ДИ: 3,3, 6,0] балла (рис. 7).

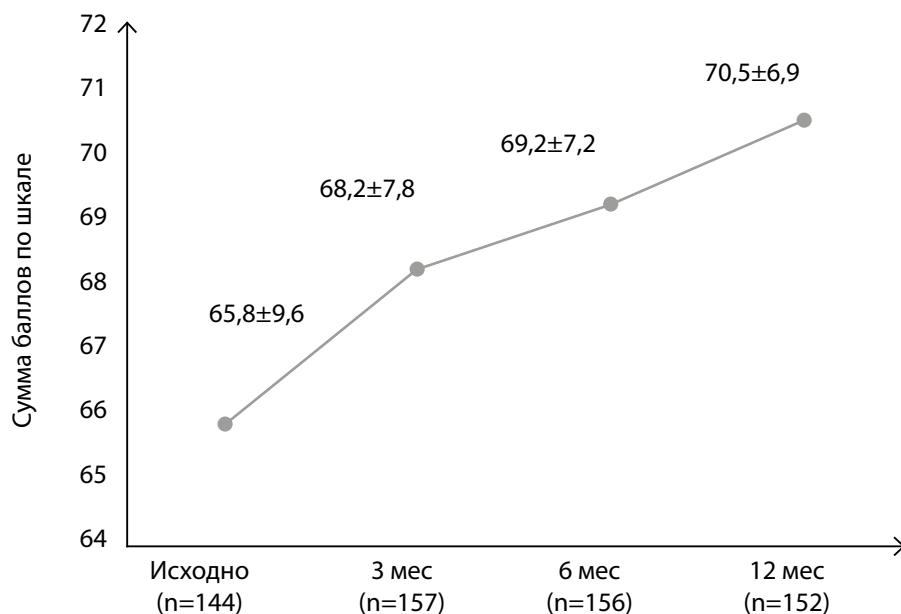


Рисунок 7. Динамика по шкале TRIM-D через 3, 6 и 12 месяцев. Результаты приведены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 3. Количество эпизодов гипогликемии и их частота на количество пациенто-лет

	Все гипогликемии (n=160)	Дневные гипогликемии* (n=160)	Ночные гипогликемии** (n=160)
n (частота)			
Все гипогликемии, n (%)	17 (0,106)	16 (0,1)	1 (0,006)
Симптоматические, n (%)			
Гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л	15 (0,094)	14 (0,088)	1 (0,006)
Гликемия $< 3,0$ ммоль/л	2 (0,013)	2 (0,013)	0
Тяжелые, n (%)	1 (0,006)	1 (0,006)	0

Примечание: *Дневные гипогликемии — любой эпизод гипогликемии, развившийся в промежутке с 06:00 до 23:59.

**Ночные гипогликемии — любой эпизод гипогликемии, развившийся в промежутке с 00:00 до 05:59 утра.

n (частота) = количество случаев гипогликемии и частота случаев на пациента в год.

Пациент может быть учтен в нескольких категориях.

Общий год пациента рассчитывается как сумма количества дней воздействия на пациента, деленная на 365,25.

Число случаев гипогликемии в течение периода исследования

За период исследования было зарегистрировано в общей сложности 17 эпизодов гипогликемии, что соответствует частоте 0,106 случая на пациента в год (табл. 3). В течение периода исследования один пациент сообщил об эпизоде тяжелой гипогликемии, что составило частоту 0,006 случая в год.

Нежелательные явления

В целом, переносимость терапии препаратом иГлар-Ликси была хорошей. В течение периода исследования 43 пациента (26,9%) сообщили по крайней мере об одном НЯ, а 10 пациентов (6,3%) — о СНЯ. Подробно информация о НЯ представлена в табл. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным российского субанализа исследования SUCCESS, у взрослых пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем на предшествующей терапии ПССП±инсулин, назначение иГларЛикси в реальной клинической практике позволило достичь значительного улучшения показателей гликемического контроля: снижения уровня HbA_{1c} , ГПН и ППГ. Полученные результаты субанализа в целом были сопоставимы с данными международной когорты пациентов в исследовании SUCCESS [3, при этом среди исходных характеристик обращает на себя внимание более высокий ИМТ в российской когорте (33,3 против 30,4 в международной) и различия в динамике дозы иГларЛикси в ходе

Таблица 4. Нежелательные явления

Нозология	Пациенты n=160	Нозология	Пациенты n=160
Любые НЯ, n (%)	43 (26,9)	Заболевания глаз*, n (%)	3 (1,8)
Инфекции, в т.ч. COVID-19, n (%)	26 (16,3) 13 (8,1)	Заболевания сосудов**, n	5 (3,1)
Эндокринные нарушения, n (%)	1 (0,6)	Заболевания ЖКТ, n (%)	5 (3,1)
Ишемический инсульт, n (%)	1 (0,6)	Заболевания гепатобилиарной системы, n (%)	2 (1,3)
Заболевания почек и мочевыводящих путей, n (%)	1 (0,6)	Заболевания органа слуха, n (%)	1 (0,6)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	1 (0,6)	Любые серьезные НЯ, n (%)	10 (6,3)

Примечание: НЯ — нежелательное явление.
* в т.ч. катаракта, открытоугольная глаукома, диабетическая ретинопатия.
** в т.ч. артериальная гипертензия, атеросклероз периферических сосудов.

исследования: 33,3 Ед в РФ против 29 Ед/сут в международной когорте [3], что могло послужить причиной более выраженной положительной динамики массы тела (-3,3±4,4 кг против -2,2±4,1 в международной когорте). Кроме того, обращает на себя внимание более выраженное снижение HbA_{1c} (-2,03±1,5% против -1,7%±1,9% в международной когорте) за период исследования. Поскольку дизайн исследования носил наблюдательный характер и первичное назначение препарата происходило вне связи с исследованием, можно говорить о том, что характеристики когорты отражают подходы к выбору практических врачей для интенсификации терапии данным препаратом. Таким образом, отличительными чертами клинического портрета пациента для назначения иГларЛикси в российской когорте, помимо нецелевого HbA_{1c}, было наличие ожирения, что указывает на ключевой триггер использования комбинации инсулина и арГПП1, предполагающей аддитивность сахароснижающего действия и нивелирование негативных эффектов инсулинотерапии по влиянию на повышение веса. В исследовании было достигнуто снижение веса через 6 мес терапии -2,4±3,3 кг, через 12 мес -3,3±4,4 кг.

Полученные результаты в реальной клинической практике согласуются с данными ранее проведенных РКИ иГларЛикси, в которых было продемонстрировано эффективное снижение уровня HbA_{1c}, гликемии натощак и ППГ у пациентов с СД2 без увеличения риска гипогликемий и прибавки массы тела [4, 5].

Следует отметить, что исходный уровень HbA_{1c} в данном исследовании был 9,3±1,5%, что выше по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} в РКИ, оценивавших эффективность и безопасность препарата иГларЛикси [4, 5, 6, 7]. Указанные отличия закономерны — часто в реальной практике при появлении новых терапевтических возможностей, врачи назначают препарат при более высоких значениях HbA_{1c} [9, 10, 11]. Проведенное ранее в российской популяции ретроспективное когортное исследование SOLO, включившее данные 383-х пациентов с СД2 из г. Москвы, также показало более высокий по сравнению с РКИ уровень исходного HbA_{1c}, который составил 9,14±1,08% [12].

Вместе с тем и снижение уровня HbA_{1c} в реальной практике при назначении иГларЛикси было более выраженным по сравнению с данными РКИ [4, 5, 6, 7]. Так, в РКИ LixiLan-L (n=736) при переводе пациентов, получающих БИ и метформин, на терапию инсулином гларгин или иГларЛикси, в группе иГларЛикси было отмечено снижение HbA_{1c} через 30 недель на -1,1% [4]. В РКИ LixiLan-O сравнивали эффективность и безопасность иГларЛикси (n=469) и его отдельных компонентов — инсулина гларгин (n=467) и лисисенатида (n=234) у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на ПССП, назначение иГларЛикси привело к снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 1,6% через 30 недель терапии [5]. В то время как в наблюдательных исследованиях снижение HbA_{1c} составило в программе SOLO — 1,74% через 12 мес, в российской популяции исследования SUCCESS — 2,03% через 12 мес, что указывает на высокую сахароснижающую эффективность данной комбинации, в полной мере реализуемую в условиях реальной клинической практики. Важно отметить, что эти данные были получены в популяции пациентов длительно страдающих СД2 — у 57% пациентов в российской когорте к моменту назначения иГларЛикси продолжительность заболевания составляла более 10 лет.

В целом, полученные результаты российского субанализа SUCCESS сопоставимы с данными ранее проведенного на территории Российской Федерации ретроспективного когортного исследования SOLO. Параметры исходного клинического статуса пациентов — средний возраст 59,9±8,3 года, медиана длительности СД2 — 10 лет, уровень HbA_{1c} при включении в исследование 9,14±1,08%, были очень похожи с российской когортой SUCCESS. В программе SOLO через 6 и 12 мес терапии препаратом иГларЛикси было отмечено статистически значимое снижение HbA_{1c} на 1,38 и 1,74% соответственно, 18,3% больных достигли уровня HbA_{1c}<7,0%. В течение периода исследования отмечено статистически значимое снижение массы тела от исходных значений (101,62±20,64 кг) на 2,0 кг за 6 мес и на 3,1 кг за 12 мес терапии (p<0,001) [9]. Доля

пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$, в российской когорте SUCCESS составила 23,4% через 6 мес и 40,9% — через 12 мес; доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c} — 30,5 и 51,3% через 6 и 12 мес терапии соответственно. Полученные показатели достижения цели ниже, чем в проведенных ранее РКИ. С одной стороны, эти отличия могут быть обусловлены более выраженной декомпенсацией углеводного обмена на момент назначения данной терапии в реальной практике. Вторым фактором, который представляется нам наиболее значимым, является меньшая доза препарата в реальной практике по сравнению с РКИ, как исходно назначаемая, так и менее выраженная титрация в ходе лечения. Так, стартовая доза препарата иГларЛикси в нашем исследовании составляла $18,6 \pm 9,9$ Ед и через 12 мес возросла до $30,2 \pm 12$, Ед. Для сравнения: в РКИ LixiLan-L стартовая доза препарата иГларЛикси была $35,0 \pm 9,2$ Ед, через 30 недель терапии — $46,7 \pm 12,6$ Ед [4]. Таким образом, несмотря на то, что доза препарата в российской популяции была выше, чем в международной когорте, она не достигла значений, полученных в РКИ, что в свою очередь могло отразиться на достижении целевых значений HbA_{1c} у меньшей доли пациентов, нежели потенциальная эффективность данного препарата. Эти данные еще раз свидетельствуют о важности своевременной титрации и достижения эффективных доз препарата для достижения целевого контроля СД, при этом назначение иГларЛикси дает все возможности использования преимуществ безопасной титрации инсулинотерапии в комбинации с арГПП-1.

Современные исследования реальной клинической практики все чаще включают использование различных инструментов для оценки исходов, сообщаемых пациентами. В исследовании SUCCESS с этой целью применялся опросник TRIM-D, включающий 5 блоков вопросов, отражающих удовлетворенность пациента назначаемой терапией. Количество баллов по опроснику через 12 мес увеличилось с $65,8 \pm 9,6$ до $70,5 \pm 6,9$ баллов. Таким образом, улучшение показателей гликемического контроля при переводе на иГларЛикси сопровождалось улучшением восприятия лечения СД и повышением качества жизни пациентов.

Критериями безопасности в исследовании SUCCESS являлись частота гипогликемий и других НЯ. В целом, терапия иГларЛикси характеризовалась благоприятным профилем безопасности. В российской популяции за период наблюдения зарегистрировано 17 эпизодов гипогликемии, один эпизод тяжелой гипогликемии. У 43 пациентов (26,9%) отмечались НЯ, из них у 10 пациентов (6,3%) — серьезные НЯ. Данные о безопасности соответствуют как результатам международной когорты исследования SUCCESS, так и данным ранее проведенных РКИ, а также исследований реальной клинической практики [3, 6, 7, 8, 9]. Отличавшаяся исследование более высокая частота инфекционных осложнений среди НЯ связана с тем, что основной набор

пациентов в исследование происходил в период пандемии COVID-19.

К ограничениям данного исследования относятся: наблюдательный характер и отсутствие группы контроля, что не дает возможности оценить влияние сопутствующих терапии факторов, а также сравнить препарат исследования с другими вариантами терапии. Кроме того, следует принимать во внимание, что лабораторные параметры оценивались в лабораториях различных исследовательских центров, а показатели ГПН и ППГ определялись пациентами при самоконтроле с использованием персональных глюкометров различного типа. Однако это ограничение является типичным для всех исследований реальной клинической практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российский субанализ международного наблюдательного проспективного исследования показал, что в условиях реальной клинической практики у пациентов с СД2, не достигающих цели на терапии ПССП±инсулин, назначение препарата иГларЛикси значительно улучшает показатели гликемического контроля наряду с низким риском гипогликемий и положительным влиянием на массу тела в течение 12 мес лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование спонсировалось компанией Sanofi, Париж, Франция. Спонсор принимал участие в разработке протокола. Первый черновой вариант рукописи был подготовлен Т.Б. Моргуновой из ООО «Лиганд Ресерч» при поддержке компании Sanofi.

Конфликт интересов. Прудникова М.А. является сотрудником АО «Санофи», Россия, остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Викулова О.К. — научный консультант российского субанализа исследования SUCCESS, осуществляла планирование субанализа, анализ и интерпретацию результатов исследования, написание текста, редактирование и финальное утверждение рукописи; Шестакова М.В. — анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Прудникова М.А. — анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; Атанесян Р.А., Мовсесян С.Д., Касаткина Ю.П., Перевязка А.А., Зайцева Е.Л., Харахулах М.И., Андреева Н.В., Кривошеева И.А., Воробьев С.В., Саприна Т.В., Авалиани Д.А. — сбор данных (набор пациентов, проведение визитов, заполнение первичной документации и репортирование клинических результатов в рамках исследования), редактирование и финальное утверждение рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ПРИЛОЖЕНИЕ №1
Список исследовательских центров

1	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва
2	ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр» 6 ДЗМ, Москва
3	ГБУЗ «Городская поликлиника № 45 ДЗМ», Москва,
4	Городская поликлиника №166 ДЗМ, Москва
5	ГБУЗ Городская поликлиника №175 ДЗМ, филиал №3, Москва
6	ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», Ставрополь
7	ГБУЗ «Городская поликлиника №3 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края
8	ГБУЗ «Городская поликлиника №19 города Краснодара», Министерства здравоохранения Краснодарского края
9	ГБУЗ «Городская поликлиника №25 города Краснодара», Министерства здравоохранения Краснодарского края
10	ГБУЗ НСО «ГКБ №1» Новосибирск
11	ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника №9, Самара
12	Консультативно-диагностическая поликлиника ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов
13	ГБУ РО «Городская поликлиника № 16», Ростов-на-Дону
14	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону
15	ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска», Ульяновск
16	Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», Томск
17	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), Томск

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 11-й вып. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2023. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetom (11th edition). Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Maiorov. — Moscow; 2023. (In Russ.]] doi: <https://doi.org/10.14341/DM1304>

2. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». 2022 г. [Klinicheskie rekomendatsii «Sakharный diabet 2 tipa u vzroslykh». 2022. (In Russ.]] Доступ по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2

3. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361-2370. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0393>

4. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2017;40(6):809. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-er06d>]. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972-1980. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1495>

5. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2017;40(6):809. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-er06c>]. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0917>

6. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2108-2116. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1357>

7. Malik RA, Hwu CM, Jammah AA, et al. Real-world effectiveness and safety of insulin glargine 100 U/mL plus lixisenatide in adults with type 2 diabetes: An international, multicentre, 12-month, prospective observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2811-2819. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15599>

8. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, et al. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:83. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-83>

9. Bala C, Cerghizan A, Mihai BM, et al. Real-world evidence on the use of a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) in people with suboptimally controlled type 2 diabetes in Romania: a prospective cohort study (STAR.Ro). *BMJ Open*. 2022;12(5):e060852. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-060852>

10. Lajara R, Heller C, Pantalone KM, et al. iGlarLixi versus premixed insulin initiation in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: The SoliComplex real-world study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(5):1249-1260. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14974>

11. Candido R, Modugno M, Larosa M, et al. Effectiveness, Safety, and Appropriateness in the Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide in Type 2 Diabetes: The ENSURE Retrospective Real-World Study. *Diabetes Ther*. 2023;14(1):77-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01328-7>

12. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., и соавт. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С.112-119. [Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, Safronova TI, Mishra OA, Magomedova SG. Real World Effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study SOLO. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):112-119. (In Russ.]] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., доцент [Rosa A. Atanesyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5811-0024>;
eLibrary SPIN: 8508-1027; e-mail: Roza.atanesyan@yandex.ru

Мовсесян Стелла Давидовна [Stella D. Movsesyan]; e-mail: v.k.movsesyan@gmail.com

Касаткина Юлия Петровна [Julia P. Kasatkina, MD]; e-mail: kasatkina-julia@mail.ru

Перевязка Александра Александровна [Alexandra A. Perevyazka, MD]; e-mail: ale-perevyazka@yandex.ru

Зайцева Екатерина Леонидовна, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>;
eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Харахулах Марина Ивановна [Marina I. Kharakhulach, MD]; e-mail: diabetokb2011@mail.ru

Андреева Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalya V. Andreeva, MD, PhD]; e-mail: very-natalya@yandex.ru

Кривошеева Инга Анатольевна [Inga A. Krivosheeva, MD]; e-mail: krivosheev-ab@yandex.ru

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Авалиани Диана Алековна [Diana A. Avaliani, MD]; e-mail: davaliani@mail.ru

Прудникова Марина Александровна, к.м.н. [Marina A. Prudnikova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4259-9828;
e-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Атанесян Р.А., Мовсесян С.Д., Касаткина Ю.П., Перевязка А.А., Зайцева Е.Л., Харахулах М.И., Андреева Н.В., Кривошеева И.А., Воробьев С.В., Саприна Т.В., Авалиани Д.А., Прудникова М.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Субанализ международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования SUCCESS в российской популяции: эффективность и безопасность фиксированной комбинации иГларЛикси у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 468-479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13236>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Atanesyan RA, Movsesyan SD, Kasatkina YP, Perevyazka AA, Zaytseva EL, Kharakhulakh MI, Andreeva NV, Krivosheeva IA, Vorobyev SV, Saprina TV, Avaliani DA, Prudnikova MA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Real-world effectiveness and safety of fixed-ratio combination insulin glargine 100 u/ml plus lixisenatide in adults with type 2 diabetes (T2DM): subanalysis of the international, multicentre, prospective observational study SUCCESS in the Russian population. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):468-479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13236>

SERUM VISFATIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC RETINOPATHY



© Isam Noori Salman¹, Noor Ulhuda G. Mohammed², Safaa Ehssan Atta^{1*}, Baydaa Ahmed Abed¹, Rafal Salim²

¹Mustansiriyah University/National Diabetes Center, Baghdad, Iraq

²University of Baghdad/College of Science for Women/department of Chemistry, Baghdad, Iraq

BACKGROUND: The primary cause of blindness in diabetics is diabetic retinopathy (DR), the most common microvascular complication of diabetes, and visual impairment. Visfatin is an adipocytokine that aids in insulin activity during gestational diabetes and pregnancy.

AIM: This study aimed to estimate serum visfatin levels in DR, proliferative (PDR), non-proliferative (NPDR), and healthy subjects (HS).

MATERIALS AND METHODS: A 120-patient case-control study with a history of T2DM for more than 5 years as well as 30 healthy subjects enrolled in the study. Patients group divided into three sub-groups, DM, PDR, and NPDR. Visfatin levels were measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit. Triglyceride (TG), serum cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and glycated haemoglobin (HbA_{1c}) were assessed.

RESULTS: The PDR patients and patients with poor glycemic control showed significantly increased visfatin levels compared with the HS group and T2DM patients without DR. The TC, TG, and DR group's LDL-C levels were noticeably higher and significantly greater in PDR than in the group of HS.

CONCLUSION: Visfatin levels have been linked to both the severity and existence of DR. and more in patients with poor glycemic control. Elevated lipids were associated with DR risk.

KEYWORDS: diabetic retinopathy; lipid profile; type 2 diabetes mellitus; glycemic control; visfatin.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ВИСФАТИН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

© Isam Noori Salman¹, Noor Ulhuda G. Mohammed², Safaa Ehssan Atta^{1*}, Baydaa Ahmed Abed¹, Rafal Salim²

¹Университет Аль-Мустансирия/Национальный центр диабета, Багдад, Ирак

²Университет Багдада/Колледж наук для женщин, Багдад, Ирак

ОБОСНОВАНИЕ. Основной причиной слепоты у пациентов с сахарным диабетом (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР) — наиболее распространенное микрососудистое осложнение СД — и нарушение зрения. Висфатин — это адипоцитокин, который способствует активности инсулина при гестационном диабете и беременности.

ЦЕЛЬ. Целью данного исследования было оценить уровни висфатина в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа (СД2), пролиферативной ДР, непролиферативной ДР и у здоровых лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 120 пациентов с историей СД2 более 5 лет и 30 здоровых участников. Группа пациентов была разделена на три подгруппы: СД2, с пролиферативной и с непролиферативной ДР. Уровни висфатина измерялись с использованием коммерчески доступного набора для иммуноферментного анализа. Были оценены уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с пролиферативной ДР и пациентов с плохим гликемическим контролем наблюдалось значительное повышение уровней висфатина по сравнению с группой здоровых контролей и пациентами с СД2 без ДР. Уровни ОХ, ТГ и ЛПНП в группе ДР были заметно выше и значительно превышали показатели в группе здоровых контролей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровни висфатина связаны как с тяжестью, так и с наличием ДР, и более высоки у пациентов с плохим гликемическим контролем. Повышенный уровень липидов ассоциирован с риском ДР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; липидный профиль; сахарный диабет 2 типа; гликемический контроль; висфатин.

BACKGROUND

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most prevalent micro-vascular side effects of diabetes and is the main cause of blindness and visual impairment. The main risk factors for DR are increased diabetes mellitus DM duration and poor glycemic control [1]. The DR normally has two phases, the first is Diabetic retinopathy with non-proliferative aspects (NPDR) and proliferative aspects (PDR). The PDR includes neovascularization elements, vitreous fluid bleeding, and new blood vessels that sprout on the surface of the retina and may bleed. There are no symptoms in DR, however, they are detected only through a retinal photograph, the three NPDR stages are mild, moderate, and severe [2, 3].

Visfatin first called a pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF), appeared to induce the production of the pro-inflammatory cytokines in human monocytes and may function as a growth factor to stimulate cellular growth, proliferation, and cellular differentiation. Crucially, visfatin (PBEF) was discovered in the peri-vascular fat of blood vessels, such as the coronary artery or aorta, in both human and animal models. Given that it was dysregulated in neutrophils and inhibited or delayed their apoptosis in experimental inflammation and sepsis, PBEF was an inflammatory cytokine [4, 5]. Visfatin, with its insulin-mimetic actions, was identified to be predominantly expressed. Visfatin is an adipokine that has been suggested to have a role in glucose homeostasis due to its informed glucose-lowering effect and plays a key role in the aetiology of cardiovascular disease and insulin resistance [6, 7]. Visfatin produces hypoglycemia by inhibiting the release of glucose from liver cells and promoting the usage of glucose in adipocytes and myocytes. Visfatin attaches to the insulin receptor at a location different from that of the insulin. Visfatin is up-regulated by inflammation, hyperglycemia, hypoxia, and so forth, and is down-regulated by insulin [5, 8, 9].

There is still a great deal of disagreement over how lipids contribute to the pathophysiology of DR. Serum lipid levels have been linked to DR, according to certain research. While TC, TG, and LDL-c levels were positively correlated with DR, HDL-C was found to be inversely correlated with DR [10]. However, a recent large epidemiology study found that lipid levels, including those of low-density LDL-C and TC, were associated with a lower risk of DR in people of Malay, Indian, and Chinese ethnicities. Furthermore, no recognized differences between DR risk and lipid levels have been discovered by other studies [11]. As a result, data regarding the relationship between DR and serum lipid levels have been erratic and ambiguous. The aim of this study estimate serum of visfatin levels in Diabetic Retinopathy patients DR (proliferative PDR and non-proliferative NPDR), and to investigate the relationship between glycemic control and serum lipid levels in type two diabetes mellitus T2DM at different stages of DR.

RESEARCH AIM

This study aimed to estimate serum visfatin levels in DR, proliferative (PDR), non-proliferative (NPDR), and healthy subjects (HS).

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

A Randomized case-control study, one hundred twenty patients who were previously diagnosed to have T2DM more than 5 years duration with age ranging from 18 to 64 years. Patients group divided into three sub-groups, DM without Retinopathy (DM), PDR, and NPDR. Thirty apparently healthy, age-matched were enrolled in the study as healthy subjects (HS) group which was conducted from January 2022 until April 2022. Before this investigation, the patients had no prior history of ophthalmological disorders. Individuals who have a history or medical evidence of hypertension, ischemic heart disease, and nephropathy, individuals who have recently taken lipid-lowering drugs within the last three months, chronic inflammatory disease, and any disease predisposing to vasculitis were excluded. Protein urea was excluded by simple dipsticks pot urine albumin-creatinine ratio.

Place and period of the research

Place of the research

National diabetes center/Mustansiriyah University.

Period of the research

From January 2022 until April 2022

Methods

Diagnosis of Diabetic Retinopathy

Diagnosis of the DR was done by an ophthalmologist when the presence of scars from retinal photocoagulation laser, cotton wool spots, microaneurysms, and/or retinal haemorrhages was seen by slit lamp examination.

Sample collection and clinical laboratory analysis

Each patient and member of the HS group had 10 ml of blood extracted during the morning after at least an eight-hour overnight fast, all measurements were taken, HbA1c was performed using the HPLC method, and an automated chemical analyzer determined the lipid profile. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit was used to measure the serum visfatin levels.

The research was conducted in line with the Helsinki Declaration. Obtained informed consent from all participants before their involvement. Furthermore, the study received ethical approval from the ethics committee of the National diabetes center/ Mustansiriyah University.

Statistical analysis

The SPSS software (version 20, SPSS) was employed in the data analysis. The results were presented as mean $\pm$ SE. A one-way ANOVA test was used to detect the significance of differences among groups. Person correlation tests have been used to distinguish the difference between variables. Statistical significance was defined as a P value of <0.05 .

Ethics review

The Ethics Committee conducted a comprehensive review of the research report submitted by us on 22-11-2021. The review process included an evaluation of the study's

objectives, methodology, participant recruitment procedures, informed consent process, confidentiality measures, and plans for data management.

Based on the information provided in the research report and any supplementary materials submitted by the researchers, the Ethics Committee determined that the study protocol adequately addresses ethical considerations and safeguards the rights and well-being of research participants. Additionally, the Committee assessed the potential risks and benefits associated with participation in the study and found them to be reasonable and justified.

RESULTS

Serum visfatin level for the three groups of diabetes, DM without Retinopathy, Proliferative Retinopathy, and Non-Proliferative Retinopathy was increased in comparison to control with ($P=0.0001$) as shown in Table 1, but visfatin level was more increased in patients with diabetic proliferative retinopathy in comparison to DM without Retinopathy, and with Non-Proliferative Retinopathy. Describe any adverse events that occurred during the medical intervention. Any medical events (diseases, injuries, unscheduled surgical interventions, etc.), laboratory and instrumental observations, which connects with the ongoing medical intervention (preventive, diagnostic, therapeutic, screening) can not be excluded, should be considered adverse. Note if no adverse events occurred.

The HbA1c level for the three patient groups DM without Retinopathy, PDR and NPDR was significantly higher in comparison to control with ($P=0.0001$), as shown in table 1, but HbA1c value was increased in patients having PDR in comparison to DM without Retinopathy and NPDR group.

Table 2 shows the correlation coefficient of visfatin with HbA1C in all groups. The result of the correlation coefficient showed the presence of a positive correlation between visfatin with HbA1C in DM without retinopathy and PDR groups ($r=0.213$, $p<0.005$), ($r=0.153$, $p=0.004$) respectively and negative correlation in the control group. The result of the correlation coefficient showed the presence of no correlation between visfatin with HbA1C in the PDR group as shown in Table 2.

Patients in the DR groups had lower HDL-C levels than patients with DM without retinopathy and controls ($P<0.0001$), indicating that their lipid profiles were generally greater than the healthy population's. Additionally, the mean serum concentrations of TC, LDL-C, and TG were significantly higher ($P<0.0001$) in the DR groups compared with the control group. (Tables 3, 4, 5, and 6).

DISCUSSION

A recent study showed that visfatin stimulates migration, invasion, and neovascularization in the chick embryo membrane and the formation of new endothelial cells in humans. Moreover, visfatin activates kinase signaling in endothelial cells which in turn stimulates angiogenesis [12]. Also, visfatin is claimed to promote cell migration that regulates vascular endothelial growth factor, which is an important regulator for the angiogenesis of DR [13, 14]. This may explain the role of visfatin in the pathogenesis of DR through the angiogenesis process, Visfatin is a marker of inflammation produced from the endothelial cells and promotes the release of cytokines and chemokines like interleukin-6 in response to pro-inflammatory stimulus and increased with progressive-cell deterioration [15, 16].

Many studies have shown that Serum levels of adipokines such as visfatin were found to be higher in the PDR patients compared to control [17]. Indicating that visfatin plays a main role in the pathogenesis of DR. The results of this paper showed that the visfatin levels were elevated significantly in the PDR and NPDR patients compared to control [18, 19].

Much evidence claims that visfatin can directly promote endothelial dysfunction or act on the vascular cells through oxidative stress and inflammation rather than a direct effect on the endothelial function to evoke the process of the DR [20].

The DR was found to be increased significantly with poor glycemic control as demonstrated by the CURES Eye Study [21], this finding was also reached in this study where DR in both types, proliferative and non-proliferative was much higher in patients with poorly controlled diabetes

Table 1. Visfatin level and HbA1c in diabetes mellitus without retinopathy, proliferative retinopathy, non-proliferative retinopathy and healthy controls groups.

Parameter	DM (40)	NPDR (40)	PDR (40)	HS (30)	P-value
Visfatin (ng/mL)	(19.35±1.53) ^{a, b}	(15.73±1.210) ^d	(22.65±1.646) ^g	(5.97±0.914)	0.0001*
HbA1c (%)	(5.08±0.120) ^{a, c}	(9.03±0.409) ^{d, f}	(8.04±0.100) ^g	(7.74±0.476)	0.0001*

a: state whether there is a significant difference between the DM without Retinopathy with Control; b: state whether there is a significant difference between DM without Retinopathy with PDR; c: state whether there is a significant difference between the DM without Retinopathy with NPDR; d: state whether there is a significant difference between the NPDR and with Control; f: state whether there is a significant difference between the NPDR with PDR; g: state whether there is a significant difference between the PDR with Control.

* — $P\leq 0.05$ is significant.

Table 2. Correlation of visfatin with HbA1c in all groups.

		DM without retinopathy	NPDR	PDR	HS
HbA1c	r	0.213*	0.008	0.153*	-0.165
	P	0.005	0.971	0.004	0.486

* — $P\leq 0.05$ is significant.

Table 3. Cholesterol in diabetes mellitus without retinopathy, proliferative retinopathy, non-proliferative retinopathy and healthy controls groups.

Cholesterol (mmol/L)	DM (40)	NPDR (40)	PDR (40)	HS (30)
Mean±SE	4.63±0.386	5.42±0.228	6.00±0.483	4.10±0.195
Range	2.90-9.80	2.50-6.38	2.00-10.20	2.58-6.00
P value compared to Control	0.309	0.001*	0.075	
P value compared to PDR	0.462	0.782	24	
P value compared to NPDR	0.021*			
P value comparing All groups	0.002*			

* — P≤0.05 is significant

Table 4. Triglycerides in diabetes mellitus without retinopathy, proliferative retinopathy, non-proliferative retinopathy and healthy controls groups.

TG (mmol/L)	DM (40)	NPDR (40)	PDR (40)	HS (30)
Mean±SE	1.57±0.140	2.20±0.203	2.62±0.273	1.09±0.08
Range	1.10-3.90	0.36-4.17	0.80-5.10	0.60-1.90
P value compared to Control	0.145	0.0001*	0.0001*	
P value compared to PDR	0.019*	0.526		
P value compared to NPDR	0.071			
P value comparing All groups	0.0001*			

* — P≤0.05 is significant

Table 5. LDL-cholesterol in diabetes mellitus without retinopathy, proliferative retinopathy, non-proliferative retinopathy and healthy controls groups

LDLc (mmol/L)	DM (40)	NPDR (40)	PDR (40)	HS (30)
Mean±SE	3.33±0.163	3.64±0.25	4.08±0.25	1.77±0.13
Range	1.90-5.52	1.55-5.56	2.00-5.83	1.22-3.33
P value compared to Control	0.0001*	0.0001*	0.0001*	
P value compared to PDR	0.615	0.724		
P value compared to NPDR	0.080			
P value comparing All groups	0.0001*			

* — P≤0.05 is significant

Table 6. HDL-cholesterol in diabetes mellitus without retinopathy, proliferative retinopathy, non-proliferative retinopathy and healthy controls groups.

HDL-c (mmol/L)	DM (40)	NPDR (40)	PDR (40)	HS (30)
Mean±SE	2.97±0.38	2.82±0.04	1.26±0.40	3.67±0.20
Range	0.10-7.40	0.96-1.55	0.10-7.10	1.40-4.28
P value compared to Control	0.0001*	0.250	0.989	
P value compared to PDR	0.002*	0.606		
P value compared to NPDR	0.0001*			
P value comparing All groups	0.0001*			

* — P≤0.05 is significant

patients and the results go with other study outcomes like the Kumamoto study [18]. United Kingdom According to prospective studies, good glycemic control ($HbA1c \leq 7\%$) will reduce the incidence of development and progression of the DR because tight control of blood glucose affects micro and macro-vascular complications in diabetic patients [22].

As the $HbA1c$ levels depend on the blood glucose concentration and as DM causes reduces in insulin levels, these may lead to an increase in the atherogenic index of plasma and insulin resistance values that progress to pancreatic beta-cell dysfunction and this triggers visfatin release as an inflammatory marker and initiation of retinopathy process. So good glycemic control as early as possible when diabetes is diagnosed is very important for diabetic patients to prevent visual impairment due to the development of retinopathy. The data of this paper show that except for moderate NPDR, the majority of T2DM patients with DR did not achieve targeted glycemic control. Therefore, maintaining adequate glycemic control may have some advantages in lowering the risk of the development and progression of DR [23].

The presence and development of the DR are still significantly influenced by glycemic control [24]. In addition to the conventional approaches for determining the risk of DR, serum visfatin levels may serve as novel biomarkers since they were associated with the existence and severity of DR [25]. Finally, it is difficult to evaluate the impact of the serum level of visfatin alone on different stages of DR and the vitreous level of visfatin is needed to compare its effect, and also a larger sample is more confirmative to verify such results [26].

The relationship between cholesterol levels and DR has been investigated in many studies, although the findings have been conflicting. In contrast to TC, TG, and LDL-C levels, which were favourably correlated with DR, a cross-sectional study including 224 DM patients revealed an inverse relationship between HDL-C levels and DR [19]. In a population-based cross-sectional investigation with 626 participants, Gurlevik U. found a correlation between DR and higher plasma levels of TG, LDL-C, and TC, and both studies following the current study results [27].

According to the Finn Diane Study, individuals with proliferative DR exhibited elevated levels of TC, LDL-C, and TG, in contrast to their non-proliferative DR counterparts and this goes parallel with our study finding [28].

We also observed that levels of TG, TC, and HDL-C were risk factors for DR. TRIG, TC, LDL-C, and HDL-C values, on the other hand, were not associated with DR. based on what Chatziralli et al. Regression analysis was used in their investigation, but it did not rule out the impact of additional confounding variables. like underlying diseases, lipid-lowering drugs in contrast to our study, and this could be one explanation for the discrepancy between their and our results [29].

Studies on the function of LDL-C in eye disease, particularly DR, are deficient. Only one clinical trial has demonstrated a significant positive connection between LDL-C and DR, suggesting that LDL-C is a sensitive measure for determining whether patients with DR will require laser treatment or not [30].

The reason why dyslipidemia is considered a risk factor for DR is still unknown. The following are some possible ex-

planations for this. Inflammation, energy metabolism, and oxidative stress may all play a role in the genesis and progression of DR disease [31, 32]. Based on specific studies, diabetes mellitus (DR) is classified as a chronic inflammatory disease, indicating a potential involvement of lipid metabolism in the inflammatory state of DR [33, 34].

A relationship between lower cholesterol and diabetes Mellitus pro-inflammatory state. This correlation was linked to overexpression of inflammatory markers, including interleukin-6, vascular endothelial growth factor, and tumour necrosis factor- α . Inflammation-mediated angiogenic vitreous activity in DR was demonstrated by Rezzola et al. [35].

The main supply of reactive oxygen within cells and the site of oxidative damage are the mitochondria and the development of DR is thought to be significantly influenced by reduced adenosine triphosphate concentration, which is necessary for energy metabolism, and mitochondrial oxidative stress [36, 37].

Lipids have an impact on mitochondrial function and phospholipids directly, which alters the lipid composition of cell membranes involved in the DR pathogenesis [38].

The dyslipidemia's impact on DR at different stages has been reported in many studies. The relationship between lipid levels and DR has been the subject of numerous clinical and laboratory investigations, but the findings have been conflicting. A study involving 224 DM patients revealed that while CHOL, TG, and LDL-C levels were positively associated with DR, the HDL-C level was inversely correlated with the condition. In comparison to patients with non-proliferative DR, patients with PDR exhibited higher levels of TC, LDL-C, and TG, which is also in line with the findings of the current study [29].

There are certain restrictions on this study. Because it was a case-control single-center study, our findings might have been impacted by the lack of in-depth examination of the eating and lifestyle patterns of the patients. A multi-center, large-sample study is required to confirm the results.

CONCLUSION

Visfatin levels are more prevalent in patients with inadequate glycemic control and to be correlated with the severity and existence of the DR. Elevated levels of lipids, particularly TC, TG, and LDL-C, were found to be significant risk factors for developing DR, indicating that a major contributing factor to the beginning of and progression of DR.

OTHER INFORMATION

The source of financing. Mustansiriyah University - the National diabetes center for Research and Ibn Al Haytham Ophthalmology Hospital often allocates internal funds and has programs to support faculty research projects. Professors and researchers can apply for institutional grants or use departmental resources to finance their studies.

Conflicts of interests. We identify the importance of publishing research findings that contribute to scientific knowledge in the field of diabetes and retinopathy. However, they affirm their commitment to conducting this study with integrity and transparency, regardless of the potential impact on their academic careers.

The authors confirm that these potential conflicts of interest have been disclosed to the journal editorial team. They are committed to

conducting this research with the highest standards of scientific rigour and integrity.

Participation of authors. Isam Noori Salman – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Noor Ulhuda G. Mohammed - significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Safaa Ehssan Atta - significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Baydaa Ahmed Abed significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an

article; Rafal Salim – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article. All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgements. We express our gratitude to all the patients who participated in this study and thereby made this work possible. This work was supported by the National Diabetes center/ Mustaniriyah University and Ibn Al Haytham Ophthalmology Hospital.

REFERENCES

- Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*. 2020;69(4):559-566. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0009>
- Pratt H. Deep Learning for Diabetic Retinopathy Diagnosis & Analysis. The University of Liverpool (United Kingdom); 2019.
- Abed BA, Hamid GS. Evaluation of Lipocalin-2 and Vaspin Levels in Iraqi Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Iraqi Journal of Science*. 2022;4650-4658. doi: <https://doi.org/10.24996/ij.s.2022.63.11.3>
- Bajwa EK, Yu C-L, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1290-1295. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000260243.22758.4f>
- Szywacz W, Mielcarska S, Szczepka A, Macionga A, Szwed-Gandor N, Grzeszczak W. Influence of visfatin's gene variations on late diabetic complications. *Medical Research Journal*. 2021;6(1):28-32. doi: <http://dx.doi.org/10.5603/MRJ.a2021.0004>
- Farhan LO, Salman IN. A review on the role of novel adipokine Isthmin-1 and Subfatin in human type 2 diabetes mellitus. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2023;10(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.32792/utq/utjsci/v10i2.1129>
- Shao Y-N. Research progress of visfatin in diabetic retinopathy. *International Eye Science*. 2020;485-488. doi: <https://dx.doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.17>
- Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management*. 2013;3(5):389. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/dmt.13.35>
- Saadi MT, Mohammed NUG, Abed BA, Farhan LO, Salman IN. Validity of galactin-3 in acromegaly: comparison with traditional markers. *Irish Journal of Medical Science*. 2024;193(4):1837-1841. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03674-w>
- Rao H, Jalali JA, Johnston TP, Koulen P. Emerging roles of dyslipidemia and hyperglycemia in diabetic retinopathy: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:620045. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.620045>
- Aldebasi YH, Mohieldin AH, Almansour YS, Almutairi BL. Dyslipidemia and lipid peroxidation of Saudi type 2 diabetics with proliferative retinopathy. *Saudi Med J*. 2013;34(6):616-622.
- Kim S-R, Bae S-K, Choi K-S, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochemical And Biophysical Research Communications*. 2007;357(1):150-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.105>
- De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(8):457-474. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51>
- Mohammed NUG, Khaleel FM, Gorla FI. The role of serum chitinase-3-like 1 protein (YKL-40) level and its correlation with proinflammatory cytokine in patients with rheumatoid arthritis. *Baghdad Science Journal*. 2022;19(5):1014-1014. doi: <https://doi.org/10.21123/bsj.2022.6293>
- Wu M-H, Tsai C-H, Huang Y-L, Fong Y-C, Tang C-H. Visfatin promotes IL-6 and TNF- α production in human synovial fibroblasts by repressing miR-199a-5p through ERK, p38 and JNK signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):190. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010190>
- Mehde AA, Yusof F, Mezal SA, Farhan LO, Mehdi WA. Study the effect of increased levels of lead on sera alpha amylase activity, and some biochemical parameters from a large private electrical generators workers. *Advances in Environmental Biology*. 2015;9(8):163-168.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(6):381-389. doi: <https://doi.org/10.1056%2FNEJM200002103420603>
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2000;23:B21.
- Wang Y, Yuan Y, Jiang H. Serum and vitreous levels of visfatin in patients with diabetic retinopathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:2729. doi: <https://doi.org/10.12659%2FMMS.891292>
- Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:1-6. doi: <https://doi.org/10.1186%2F1758-5996-2-21>
- Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World Journal Of Clinical Cases*. 2022;10(30):10840. doi: <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v10.i30.10840>
- Romacho T, Valencia I, Ramos-González M, et al. Visfatin/eNamt induces endothelial dysfunction in vivo: A role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5386. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62190-w>
- Pradeepa R, Anitha B, Mohan V, Ganesan A, Rema M. Risk factors for diabetic retinopathy in a South Indian type 2 diabetic population—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study 4. *Diabetic Medicine*. 2008;25(5):536-542. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02423.x>
- Sherwani SJ, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakthar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104. doi: <https://doi.org/10.4137/bmis.38440>
- Farhan LO, Taha EM, Farhan AM. A Case control study to determine Macrophage migration inhibitor, and N-telopeptides of type I bone collagen Levels in the sera of osteoporosis patients. *Baghdad Science Journal*. 2022;19(4):0848-0848. doi: <https://doi.org/10.21123/bsj.2022.19.4.0848>
- Hetta HF, Ez-Eldeen ME, Mohamed GA, et al. Visfatin serum levels in obese type 2 diabetic patients: relation to proinflammatory cytokines and insulin resistance. *Egypt J Immunol*. 2018;25(2):141-151.
- Gurlevik U, Erol YO, Yasar E. Serum and vitreous resistin levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2019;155:107803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107803>
- Tolonen N, Hietala K, Forsblom C, et al. Associations and interactions between lipid profiles, retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J Intern Med*. 2013;274(5):469-479. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12111>
- Chatziralli I, Sergentanis TN, Crosby-Nwaobi R, et al. Model for risk-based screening of diabetic retinopathy in people with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(6):BIO99-BIO105. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.17-21713>
- Nakayama A, Morita H, Sato T, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a potential marker for predicting laser treatment for retinopathy in diabetic patients. *Journal Of Atherosclerosis And Thrombosis*. 2022;29(5):678-691. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.62889>

31. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:40-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.05.001>
32. Simo R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2014;37(4):893-899. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2002>
33. Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. *Frontiers In Immunology.* 2020;11:564077. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564077>
34. Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, Russo A, Rezzola S, Costagliola C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. *Diabetes & Metabolism.* 2019;45(6):517-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.04.002>
35. Rezzola S, Corsini M, Chiodelli P, et al. Inflammation and N-formyl peptide receptors mediate the angiogenic activity of human vitreous humour in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2017;60:719-728. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4204-0>
36. Li X, Zhang M, Zhou H. The morphological features and mitochondrial oxidative stress mechanism of the retinal neurons apoptosis in early diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2014;2014:678123. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/678123>
37. Mohammed NUG, Gorial FI, Khaleel FM, et al. Role of Human β -Defensin-3 in Rheumatoid Arthritis: An Observational Single-Center Study. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences.* 2023;5(1S):S71-75. doi: <https://doi.org/10.54133/ajms.v5i1S.289>
38. Mårtensson CU, Doan KN, Becker T. Effects of lipids on mitochondrial functions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(1):102-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.06.015>

AUTHORS INFO

***Safaa Ehssan Atta**, MD, address: Iraq, Baghdad, Palastine Street, 10064; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8252-9967>; Scopus Author ID: 7101843976; e-mail: safaaehssan@uomustansiriyah.edu.iq

Isam Noori Salman, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2813-3879>; Scopus Author ID: 57195920582; e-mail: esamnoori61@gmail.com

Noor Ulhuda G. Mohammed, lecturer, PhD in Biochemistry; ODCID: <https://orcid.org/0000-0003-3549-1578>; Scopus Author ID: 57221703672; e-mail: noorulhuda.g@csu.uobaghdad.edu.iq

Baydaa Ahmed Abed, Assistant Professor, PhD in Biochemistry; address: <https://orcid.org/0000-0002-8895-7901>; Scopus Author ID: 57202648526; e-mail: baydaaahmed@yahoo.com

Rafal Salim, assistant lecturer, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1965-8668>; e-mail: rafal.s@csu.uobaghdad.edu.iq

ЦИТИРОВАТЬ:

Salman I.N., Mohammed N.U.G., Atta S.E., Abed B.A., Salim R. Сывороточный висфатин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической ретинопатией // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 480-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13165>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salman IN, Mohammed NUG, Atta SE, Abed BA, Salim R. Serum visfatin in patients with type two diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(5):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13165>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© С.И. Макогон^{1,2*}, Н.В. Горбачева^{1,2}, Ю.С. Хлопкова²

¹Алтайская краевая офтальмологическая больница, Барнаул

²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Ретинопатия недоношенных (РН) является сложной и нерешенной проблемой детской офтальмологии, приводящей к инвалидности по зрению. Низкий вес при рождении и недоношенность являются основными факторами риска, и они легли в основу клинических рекомендаций по скринингу на РН у всех детей с гестационным возрастом до 35 недель и массой тела менее 2000 г. Однако многие исследователи указывают и на другие факторы риска, которые можно разделить на материнские, пренатальные и перинатальные. В данном обзоре мы рассматриваем сахарный диабет (СД) матери как фактор риска РН. Изменения в сетчатой оболочке у недоношенных детей и матерей с СД имеют некоторые общие черты, поскольку в основе этих заболеваний имеет место патологический ангиогенез. Кроме того, диабет является фактором риска преждевременных родов, а недоношенность — ведущей причиной неонатальной заболеваемости, включая развитие РН. Это позволяет предположить, что СД матери может оказывать как прямое, так и косвенное влияние на развитие РН. Для разработки прогностических моделей необходимо понимание факторов риска РН, патофизиологии сосудистых заболеваний сетчатки и болезней недоношенных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; беременность; преждевременные роды; диабетическая ретинопатия; ретинопатия недоношенных.

DIABETES MELLITUS AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT RETINOPATHY OF PREMATURITY. REVIEW

© Svetlana I. Makogon^{1,2*}, Natalya V. Gorbacheva^{1,2}, Yulia S. Khlopkova²

¹Altai Regional Ophthalmological Hospital, Barnaul, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Retinopathy of prematurity (ROP) is a complex and unresolved problem in pediatric ophthalmology, leading to visual disability. Low birth weight and prematurity are the main risk factors, and they form the basis of clinical recommendations for screening for ROP in all children under 35 weeks of gestational age and weighing less than 2000 g. However, many researchers point to other risk factors that can be divided into maternal, prenatal and perinatal. In this review, we consider maternal diabetes mellitus as a risk factor for ROP. Changes in the retina in premature infants and mothers with diabetes mellitus have some common features, since pathological angiogenesis occurs at the basis of these diseases. In addition, diabetes is a risk factor for preterm birth, and prematurity is a leading cause of neonatal morbidity, including the development of ROP. This suggests that maternal diabetes mellitus may have both direct and indirect effects on the development of ROP. To develop predictive models, an understanding of risk factors for ROP, the pathophysiology of retinal vascular diseases, and diseases of prematurity is necessary.

KEYWORDS: diabetes mellitus; pregnancy; premature birth; diabetic retinopathy; retinopathy of prematurity.

ВВЕДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) — это вазопролиферативное заболевание сетчатки, наблюдающееся преимущественно у недоношенных новорожденных, развитие которого обусловлено влиянием различных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на незрелую сетчатку недоношенного ребенка.

Увеличение частоты РН связывают с частым рождением недоношенных детей, сохранением жизни недоношенных детей благодаря современным методам выхаживания. Проведенные исследования выявили РН у 41,1–57,7% новорожденных с массой тела <1500 г [1, 2]. Увеличение частоты тяжелой РН с 3 до 34% наблюдалось по мере снижения гестационного возраста с 27 до 24 не-

дель [3]. Значимость проблемы РН определяется не только ее частотой — заболевание может спонтанно регрессировать на ранних стадиях развития. Большое значение имеет ее прогрессирующее течение, приводящее к терминальной стадии заболевания. В последнее время в литературе встречается термин «тяжелая РН» для обозначения форм РН, имеющих высокий риск (до 50%) неблагоприятных исходов и требующих срочных лечебных мероприятий.

Низкий вес при рождении и недоношенность являются основными факторами риска, и они легли в основу клинических рекомендаций по скринингу на РН у всех детей с гестационным возрастом до 35 недель и массой тела менее 2000 г. Однако многие исследователи указывают и на другие факторы риска, которые можно

разделить на материнские, пренатальные и перинатальные. Предлагаем рассмотреть сахарный диабет (СД) матери как возможный фактор риска РН.

По данным Международной федерации диабета, число пациентов с СД в мире достигло 463 млн, из них 60 млн — женщины репродуктивного возраста. Одна из шести женщин, родивших живого ребенка, страдает гипергликемией во время беременности. К 2045 г. число пациентов с СД увеличится до 700 млн человек, т.е. на 51%. В Российской Федерации число пациентов СД увеличилось по сравнению с 2000 г. более чем в 2 раза [4, 5].

Многим пациентам диагноз СД поставлен в молодом возрасте из-за эпидемии ожирения и малоподвижного образа жизни [6, 7, 8]. Эта тенденция привела к увеличению числа женщин репродуктивного возраста, вступающих в беременность с уже существующим диабетом. В Российской Федерации частота СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) среди женщин репродуктивного возраста составляет около 2%. За последние 20 лет встречаемость гестационного сахарного диабета (ГСД) во всех странах увеличилась с 2–4% до 7–22%. По данным отечественных авторов, в России частота ГСД варьирует от 1 до 14%, составляя в среднем около 7% [9]. По данным международных исследований, от 7,1 до 27,6% всех беременностей осложняется ГСД, и наблюдается тенденция к росту заболеваемости [10].

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Существует единая Международная классификация ретинопатии недоношенных (ICROP), согласно которой в течении РН выделяют 3 фазы: активную, регресс и рубцовую. Активная фаза РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности.

I стадия — наличие демаркационной линии на границе аваскулярной и васкуляризированной зоны сетчатки, имеет белесоватый цвет и располагается в плоскости сетчатки. На периферии глазного дна, перед демаркационной линией, сосуды сетчатки могут быть извиты и расширены, образовывать сосудистые ветвления, внезапно обрывающиеся, не проникающие в аваскулярную сетчатку за демаркационную линию.

II стадия — формирование на месте демаркационной линии демаркационного вала (гребня), который проминирует над плоскостью сетчатки, имеет цвет от серовато-белого до розового, что зависит от степени гиперемии за счет проникших в него сосудов. На I–II стадии заболевания возможен самопроизвольный регресс с минимальными остаточными изменениями на глазном дне в 73–80 % случаев.

III стадия — появление экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области демаркационного вала. По степени поражения и в зависимости от количества экстраретинальной фиброзной ткани с прорастанием в стекловидное тело ее подразделяют на умеренную и распространенную. В умеренную стадию резко повышается сосудистая активность в заднем полюсе глаза с образованием артериовенозных шунтов на периферии и выраженной экссудацией в стекловидное тело. Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над валом. Если протяженность

патологических изменений небольшая, то возможен самопроизвольный регресс заболевания, хотя и с более выраженными остаточными изменениями на сетчатке. Распространенность экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианов характеризует развитие так называемой пороговой стадии заболевания, после этого процесс становится практически необратимым.

IV стадия — частичная отслойка сетчатки подразделяется на *IVa стадию* — без вовлечения в процесс макулярной зоны (так называемая экстрафовеальная частичная отслойка) и *IVb стадию* — с отслойкой сетчатки в макуле. Отслойка сетчатки в данных случаях носит экссудативно-тракционный характер и может развиваться как за счет серозно-геморрагического компонента, так и за счет формирующейся тракции со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани.

V стадия — полная или тотальная отслойка сетчатки, как правило, имеющая воронкообразную форму за счет выраженной деструкции стекловидного тела, появления в нем полостей и пустот. IV и V стадии РН принято считать терминальными, что связано с плохим прогнозом и резким нарушением зрительных функций.

Согласно последним дополнениям, принятым в международной классификации активной РН, имеются важные признаки, которые являются показателем активности процесса и обозначаются как «плюс-болезнь» в I–III стадии заболевания, которые характеризуются расширением и извитостью центральных и концевых сосудов сетчатки в двух и более квадрантах глазного дна с тенденцией к прогрессированию заболевания.

Распространение патологического процесса на глазном дне оценивают по часовым меридианам (секторам) с 1-го по 12-й. По локализации РН выделяют три зоны, расположенные концентрично вокруг диска зрительного нерва (ДЗН). Это обусловлено тем, что процесс васкуляризации берет начало от ДЗН по направлению к зубчатой линии. *1-я зона* — окружность с центром в ДЗН и радиусом, равным удвоенному расстоянию диск-макула. *2-я зона* — от края первой зоны до переднего края назальной области сетчатки (на 3-х часах в правом глазу, на 9-ти часах в левом). *3-я зона* — оставшаяся серповидная область сетчатки, которая располагается впереди от второй зоны.

Использование более совершенной техники для диагностики патологии глазного дна у недоношенных детей позволило интернациональной группе детских офтальмологов внести дополнения в существующую классификацию:

- задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) — наиболее опасная форма РН, которая стремительно прогрессирует с отсутствием четкой стадийности. Минуя характерный переход от I к III стадии, быстро развивается экстраретинальная фиброваскулярная пролиферативная ткань, причем не только на границе с аваскулярной сетчаткой, но и расположенная более центрально — возле ДЗН и по ходу сосудов. В процесс вовлекается задний полюс глаза, то есть первая зона. ЗАРН, как правило, протекает с выраженной сосудистой активностью, резким расширением и извитостью сосудов сетчатки (во всех 4 квадрантах), образованием мощных сосудистых

аркад, кровоизлияниями и экссудативными реакциями. Часто ей сопутствуют изменения в переднем отрезке глаза: ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки. Стремительное течение ЗАРН, низкая эффективность профилактических мероприятий приводят к быстрому развитию терминальных стадий заболевания;

- определен термин пре-«плюс-болезнь» как промежуточная стадия извитости и расширения сосудов, предшествующая непосредственному развитию «плюс-болезни». За активной стадией следует стадия регресса, для которой свойственно продвижение васкуляризации к периферии сетчатки, в ранее аваскулярные зоны. Фаза регресса переходит в рубцовую фазу, которая характеризуется целым рядом изменений в заднем полюсе глаза и в периферических отделах сетчатки. Чем тяжелее протекало заболевание в активную фазу, тем выше риск возникновения грубых остаточных изменений в рубцовую фазу. Периферические изменения включают в себя патологическую пигментацию, истончение, решетчатую дегенерацию сетчатки, разрывы и отслойку сетчатки, формирование телеангиоэктазий и аркад сосудов, изменения в заднем полюсе: деформация диска зрительного нерва (ДЗН), образование складок сетчатки и субретинальных мембран, дислокация макулы, тракционно-регматогенная отслойка сетчатки. Может быть вовлечен в процесс и передний отрезок глаза, что проявляется помутнением роговицы, формированием передних и задних синехий, мелкой передней камерой, осложненной катарактой, вторичной глаукомой [11].

Предусмотрено также выделение двух типов РН, отличающихся характером течения и прогнозом.

Тип 1 РН — зона I: любая стадия РН с плюс-болезнью или стадия 3 без плюс-болезни; зона II, стадии 2–3 с плюс-болезнью. Контроль однократно через 3 дня. Учитывая вовлечение представленных зон, этот тип менее благоприятный и требует дополнительного лечения.

Тип 2 РН — зона I: стадия 1–2 без плюс-болезни; зона II: стадия 3 без плюс-болезни; контроль 1 раз в 7 дней. Этот тип более благоприятный [12].

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА МАТЕРИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ МЛАДЕНЦА НА РАЗВИТИЕ РН

СД во время беременности можно разделить на три типа: 1) ГСД, развивающийся во время беременности; 2) явный СД — ранее не диагностированный СД и выявленный во время беременности; 3) прегестационный СД, наблюдаемый у женщин с установленным диабетом, которые забеременели. Среди этих форм ГСД является наиболее распространенной формой гипергликемии при беременности, на его долю приходится примерно 80–85% всех случаев. На две другие формы гипергликемии при беременности, то есть явный диабет и ранее существовавший диабет, приходится около 15–20% всех случаев [4, 13, 14].

Явный СД при беременности представляет собой более тяжелую форму гипергликемии, связанную с худшими исходами для матери в плане развития преждевременных родов (ОШ 1,84; 95% ДИ: 1,41, 2,40) [15] и плода [16].

А. Сахарный диабет матери и частота преждевременных родов

Несмотря на значительные успехи в уходе за беременными женщинами с СД, риск преждевременных родов остается достаточно высоким [17]. Проведенный многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что при беременности с ГСД сохранялся повышенный риск преждевременных родов (ОШ=1,73; 95% ДИ: 1,49–2,01) по сравнению с беременностями без диабета [18]. По данным E. Anastasiou и соавт., преждевременные роды происходят в четыре раза чаще у женщин с диабетом по сравнению с беременными женщинами без диабета [19].

По данным литературы, частота преждевременных родов у беременных женщин зависит от типа СД. Mañé и соавт. в своем исследовании выявили повышение частоты преждевременных родов у беременных женщин с явным диабетом по сравнению с женщинами с ГСД (23,1% против 6,7%), но и увеличение частоты преэклампсии (22,0% против 3,7%) ($p < 0,05$). В систематическом обзоре по изучению неблагоприятных исходов беременности у женщин с диабетом в пяти исследованиях зарегистрирована высокая частота преждевременных родов при прегестационном СД (СД1 и СД2) в отличие от ГСД, в двух исследованиях сообщалось о более высоких показателях при ГСД [20]. A. Stogianni и соавт. сообщили о более высоких показателях преждевременных родов при прегестационном СД2 (46,0%) по сравнению с прегестационным СД1 (35,0%) и ГСД (12,0%) [21]. А по данным M. Gojnic et al., у женщин с СД1 вероятность преждевременных родов была на 38% выше, чем у женщин с ГСД [14].

Кроме этого, у женщин с СД1 отмечена более высокая вероятность наличия хронической артериальной гипертензии, чем у женщин с ГСД, и связанная с этим более же высокая вероятность преждевременных родов, что согласуется с исследованиями о связи между хронической артериальной гипертензией и преждевременными родами [14].

Исследование во Франции, в котором приняли участие почти 5000 женщин, показало, что ГСД был связан с повышенным риском гипертензивных расстройств во время беременности в 3,5 раза по сравнению с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе [22]. В качестве дополнительных факторов риска преждевременных родов у беременных женщин с СД авторы рассматривают такие осложнения, как артериальная гипертензия и ожирение. Так, A. Ornoy и соавт. отметили относительный риск преждевременных родов, который составил 3,51 (95% ДИ 3,26–3,78) для женщин с СД, 6,34 (95% ДИ 5,14–7,80) для женщин с СД, осложненным артериальной гипертензией, и 3,09 (95% ДИ 2,80–3,40) для женщин с СД, осложненным ожирением. Самый высокий риск наблюдался у женщин с СД, осложненным артериальной гипертензией и ожирением — 11,26 (95% ДИ 9,40–13,49) [23]. Беременные женщины с уже существующим СД и микрососудистыми заболеваниями, такими как нефропатия и ретинопатия, подвергаются большему риску преэклампсии и преждевременных родов, чем женщины без микрососудистых заболеваний: при наличии диабетической нефропатии риск преждевременных родов увеличился в 6,9 раза (ОШ 6,90, 95% ДИ от 3,38 до 14,06, $p < 0,001$) [24, 25]. Обнаружена также тесная связь

диабетической нефропатии с преэклампсией (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,90–2,68), а также артериальной гипертензией в сочетании с преэклампсией или эклампсией (ОШ 4,2; 95% ДИ: 3,53–5,01) и преждевременными родами (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,59–2,1) [26]. Преэклампсия чаще встречается у женщин с прегестационным СД1 и СД2, чем ГСД [20].

S. Relph и соавт. отметили, что беременные женщины с уже существующим диабетом и любыми микрососудистыми осложнениями подвергались повышенному риску к преждевременным родам до 34 недель (ОШ 8,49, 95% ДИ 1,87–38,63, $p=0,01$, 2=46%). Наличие диабетической ретинопатии было связано с любыми преждевременными родами (ОШ 1,67, ДИ 1,27–2,20, $p<0,001$) и преэклампсией (ОШ 2,20, ДИ 1,57–3,10, $p<0,001$) [24]. И даже при благоприятных условиях — с контролируемым СД1 — беременные пациентки имели высокий риск преждевременных родов (в 54% случаев) [27].

Преждевременные роды вносят основной вклад в глобальное бремя болезней детей, родившихся с очень низкой массой тела (<1500 г) или очень недоношенными (<32 недель беременности), которые составляют от 1 до 2% всех рождений [4]. У женщин с ГСД, осложненным гипертензивными нарушениями, обнаружен также высокий риск частоты недоношенности (в 5,7 раза) [28]. А по мнению J. Yuan с соавт., лечение инсулином связано с повышенным риском развития тяжелой РН (ОШ 2,39 (95% ДИ, 1,13–5,04) [29].

Б. Влияние беременности на диабетическую ретинопатию

У беременных женщин с длительно протекающим диабетом чаще возникают микрососудистые осложнения, которые проявляются в виде ретинопатии. Первоначально диабетическая ретинопатия (ДР) рассматривалась как микроциркуляторная патология. Однако имеется достаточно доказательств того, что манифестация и прогрессирование ДР сопровождается воспалительным процессом [30]. Установлена роль системных цитокинов, участвующих в патогенезе и ДР и РН, которые могут влиять на развитие сосудистой сети сетчатки [31].

Актуальность ДР у беременных обусловлена возможным прогрессированием до пролиферативной стадии и развитием клинически значимого макулярного отека, вызывающих снижение зрительных функций и требующих своевременного лечения. Беременность, тип и длительность диабета повышают риск развития и прогрессирования ДР [32, 33].

По данным F. Widyaputri и соавт., частота встречаемости любой стадии ДР во время беременности была выше (в среднем в 55% случаев) по сравнению с не беременными женщинами с СД (34,6%). Суммарная частота прогрессирования была выше у беременных с уже существующей стадией ДР, чем у женщин без ДР на ранних сроках беременности. При этом женщины с СД1 и СД2 имели одинаковый риск прогрессирования ДР во время беременности [34]. Распространенность ДР, диабетического макулярного отека и ДР, угрожающей снижению зрительных функций, в среднем составляла 24,3%, 8,6% и 9,0% соответственно [35].

Прогрессирование ДР было наиболее распространенным в первом и втором триместрах и редким, если

ретинопатия отсутствовала на ранних сроках беременности. У женщин с СД1 была более длительная продолжительность диабета ($p<0,0001$) и более высокая распространенность ДР ($p<0,0001$) и макулярного отека ($p=0,01$) на ранних сроках беременности по сравнению с женщинами с СД2. У женщин с СД2 зарегистрирована меньшая продолжительность диабета и отсутствие ретинопатии на ранних и поздних сроках беременности ($p<0,0001$ и $p=0,008$ соответственно) [36].

У пациенток, у которых беременность началась без признаков ДР, в 23,8% случаев прогрессирования не наблюдалось, в 66,7% отмечена непролиферативная стадия и в 9,5% — пролиферативная стадия ДР. У пациенток, у которых на начало беременности зарегистрирована непролиферативная стадия, в 63,2% не было прогрессирования, в 21,1% наблюдалось прогрессирование до пролиферативной стадии. Кроме этого, в 15,8% случаев наблюдался регресс диабетических изменений. Все пациентки, у которых беременность началась с пролиферативной стадии, сохраняли эту стадию в конце беременности (100%). Таким образом, значимым в отношении прогрессирования ДР являлся исходный статус ретинопатии ($p<0,001$) [37].

После наблюдения за пациентками было отмечено, что имеющийся макулярный отек чаще носил транзиторный характер, в то время как ДР, манифестирующая в период беременности, чаще всего является истинной [38]. Авторы отмечают, что ДР была также связана с преждевременными родами (ОШ 1,67; ДИ 1,27–2,20; $p<0,001$) [24].

Таким образом, на прогрессирование ДР во время беременности влияет несколько факторов: состояние сетчатки до беременности, наличие и выраженность ретинопатии на начало гестации, продолжительность диабета и наличие дополнительных сосудистых повреждений [39].

Актуальной была бы информация о состоянии сетчатки младенцев, рожденных от матерей с ДР, но, к сожалению, в литературе мы не обнаружили таких данных.

В. Влияние СД матери на частоту и тяжесть РН

Известно, что любой тип СД оказывают неблагоприятное влияние на состояние новорожденных. Информация о связи СД матери и развития РН у младенцев достаточно противоречива. Так, C.N. Орага и соавт. в своем исследовании проанализировали данные 883 матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г. 72 (8,2%) женщины в исследуемой популяции страдали СД: ГСД зафиксирован в 44,4% случаев, СД1 — в 18,1% и СД2 — в 37,5% случаев. Частота РН любой стадии среди всех младенцев составила 42,4%, частота клинически значимой или тяжелой РН составила 6,5%. Вероятность развития РН у детей от матерей с диабетом увеличилась с 1,49 при РН II стадии до 2,59 при РН III и IV стадиях по сравнению с контрольной группой, представленной младенцами с РН I стадии ($p<0,05$). Результаты многофакторного анализа показали, что существует значимая положительная связь между диабетом матери и тяжелой РН: наблюдалось увеличение риска развития у младенца тяжелой РН в 3,5 раза (ОШ: 3,47 [95% ДИ: 1,51–7,96]; $p<0,01$), т.е. СД является независимым фактором риска развития тяжелой РН [40].

Изучая взаимосвязь между диабетом матери и развитием РН у детей с массой тела при рождении 1500 г и более с поправкой на множественные факторы риска, авторы обнаружили, что РН была значительно сильнее распространена у младенцев от матерей с диабетом (78,2%) в отличие от матерей без диабета (14,7%). Кроме этого, авторы доказали, что материнский диабет является независимым фактором риска РН 1 типа с увеличением риска в 6 раз ($p=0,001$) [41]. По мнению О. Ozgur Gursoy и соавт., именно прегестационный СД был связан с РН 3 стадии ($p=0,031$) [42].

Имеются публикации, в которых не были обнаружены связи между диабетом матери и развитием РН у младенцев [43, 44, 45]. В исследовании японских офтальмологов также не обнаружено существенных различий в частоте РН, требующей лечения, у матерей с диабетом и без диабета (14,8% и 16,1% соответственно, $p < 0,36$) [46].

Г. Гипергликемия новорожденных и РН

У недоношенных детей из-за незрелости механизмов регуляции уровня глюкозы может наблюдаться повышенный ее уровень — гипергликемия. Данные когортного анализа исследования NIRTURE (Neonatal Insulin Replacement Therapy in Europe) показали, что у 80% детей с очень низкой массой тела при рождении уровень глюкозы составлял >8 ммоль/л (или >144 мг/дЛ), а у 32% уровень глюкозы составлял >10 ммоль/л (или >180 мг/дЛ) [47]. Кроме того, для недоношенного ребенка период рождения раньше срока является критическим для его развития, и даже короткие периоды гипергликемии могут быть опасными [48]. Из-за незрелой выработки инсулина и резистентности к инсулину у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, частота развития гипергликемии достаточно высокая [49]. В научных кругах вопросы взаимосвязи гипергликемии и РН вызвали дискуссию. Ряд авторов предположили, что гипергликемия может быть связана с повышенным риском развития заболеваемости у недоношенных детей, в частности, тяжелой РН. Согласно исследованию Н.В. Володина с соавт., у детей с РН 3–5 стадий средний уровень глюкозы в первые 7 суток составил $11,2 \pm 2,3$ ммоль/л; у детей с быстро прогрессирующей РН в форме «плюс»-болезни — $14,1 \pm 1,5$; а у детей без признаков РН этот показатель соответствовал $9,4 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) [50].

Обнаружено также, что средний уровень глюкозы в крови был выше в группе детей с РН, чем в группе без РН (медиана 14,86, 95% ДИ: 5,06–24,66) [51]. По данным Н. Vannadii и соавт., у новорожденных с более высоким средним уровнем глюкозы в первую неделю жизни выше вероятность развития РН (любой стадии) по сравнению с новорожденными с более низким средним уровнем глюкозы в крови (ОШ=3,701, ДИ=1,498, 9,142) [52].

Д.Н. Lee и соавт. в ретроспективном исследовании 24 548 младенцев с гипергликемией (уровень глюкозы в крови >10 ммоль/л) пришли к выводу, что гипергликемия сама по себе не была связана с тяжелой РН. Однако уровень глюкозы в крови $>8,3$ ммоль/л и использование инсулина были связаны с тяжелой РН [53].

Для анализа связи между концентрацией глюкозы в крови и тяжелой РН Е. Kermorvant-Duchemin и соавт. изучили два маркера: максимальное значение глике-

мии и среднесуточные максимальные значения гликемии между 1-м и 21-м днями рождения и доказали, что гипергликемия у недоношенных детей является не просто маркером тяжести заболевания, а важным фактором риска развития тяжелой РН. Кроме этого, также выявили достоверную связь между применением инсулина и развитием тяжелой РН (ОШ 2,51 (95% ДИ 1,13–5,58), $p=0,024$) [49].

А.С. Almeida и соавт. после проведения многофакторного анализа подтвердили, что гипергликемия являлась значимым фактором риска РН, превосходящим другие признанные факторы риска ($p < 0,001$). Гипергликемия присутствовала в 72,7% случаев у младенцев с РН (любой стадии) по сравнению с 5,0% без РН. Тяжелая РН зарегистрирована у 20 и РН 1 типа у 6 младенцев, у которых гипергликемия встречалась в 75% и 66,7% случаев соответственно [54].

Проведенный С. Lei и соавт. метаанализ продемонстрировал, что недоношенные дети с гипергликемией имели тенденцию к увеличению риска РН: у 5,2% младенцев с высоким уровнем глюкозы наблюдалась тяжелая РН по сравнению с 0,9% детей, у которых не было гипергликемии ($p < 0,03$) [51]. У младенцев с тяжелой РН гипергликемия более 8,3 ммоль/л была зафиксирована в 97,6% случаев, более 10 ммоль/л — в 85,4% [55].

В исследовании М. Jagla и соавт. получены неоднозначные результаты: после однофакторного анализа повышенный риск развития РН 1 типа связан с гипергликемией более 8,3 ммоль/л ($p < 0,01$), и авторы определили оптимальные пороговые значения глюкозы для прогнозирования РН 3 стадии и выше. После проведения многофакторного анализа повышенный риск РН 1 типа был связан только с продолжительностью воздействия кислорода и более высоким гестационным возрастом [56].

В литературе имеются публикации, в которых связь гипергликемии и тяжелой РН ставится под сомнение. Так, Д.Н. Lee и соавт. в своем исследовании не делают однозначных заключений. Они установили, что гипергликемия новорожденных сама по себе не была связана с тяжелой формой РН (ОШ 0,88 (95% ДИ: 0,66–1,17)), тем не менее авторы наблюдали связь между уровнем глюкозы более 8,3 ммоль/л, использованием инсулина и развитием тяжелой формы РН (ОШ 1,34 (95% ДИ 1,02–1,76)) [53]. G.V. Nicolaeva и соавт. предлагают не рассматривать высокие концентрации глюкозы в крови как специфический фактор риска РН. Гипергликемия, по их мнению, отражает только тяжесть соматического состояния и морфофункциональную незрелость недоношенного ребенка [57]. В проведенном системном обзоре и метаанализе после многофакторного анализа S.C. Au и соавт. зафиксировали лишь погранично значимую связь продолжительности гипергликемии с РН (ОР 1,08, $P=0,03$); и никакой значимой связи среднего уровня глюкозы с РН (ОШ 1,08; $p=0,15$) [58]. С.Р. Rath и соавт., J. Esmail и соавт. после метарегрессионного анализа не выявили связь тяжелой РН и гипергликемии [59, 60]. Следовательно, гипергликемию нельзя однозначно рассматривать как фактор риска РН.

Противоречивые результаты исследований связаны с неоднородными характеристиками исходных данных, временных показателей, степени контроля гликемии, т.е. учитывались не все важные сопутствующие факторы.

Поэтому необходимы дальнейшие исследования с единым протоколом, с учетом различных факторов для понимания возможной взаимосвязи между гипергликемией новорожденных и развитием РН.

ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ СЕТЧАТКИ ПЛОДА

Васкулогенез представляет собой процесс образования кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников. Ангиогенез — это развитие новых сосудов из тех, которые сформировались в процессе васкулогенеза.

Процесс васкулогенеза происходит в сетчатке плода с 16-й нед. внутриутробного развития и заканчивается полной васкуляризацией сетчатки в носовой половине к 36 нед., а в височной части — к 38 нед. внутриутробного развития. В случае преждевременного рождения ребенка (ранее 34 нед. беременности) васкулогенез сетчатки не успевает завершиться и приводит к развитию бессосудистых зон на периферии сетчатой оболочки [61]. После рождения процесс формирования сосудистой системы сетчатки продолжается: происходит прорастание новых сосудов из уже имеющихся сосудов. При этом возможны два пути дальнейшего развития сосудов: первый путь — это формирование нормального сосудистого русла и второй путь — образование патологических новообразованных сосудов, приводящий к нарушению формирования структур и жизнедеятельности тканей [62].

Для формирования сосудистой сети необходимо четкое взаимодействие координирующих медиаторов — ангиогенных и антиангиогенных факторов [63]. Одним из важных регуляторов ангиогенеза, особенно на ранних этапах, являются представители семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Нормальные уровни VEGF способствуют гомеостазу и помогают поддерживать здоровую беременность. VEGF связывается и активирует рецептор VEGF (VEGF-R), который опосредуется тирозинкиназой и влияет на связанные с этим физиологические изменения. Изменения в VEGF и его рецепторе действуют на плаценту, что приводит к аномальной пролиферации кровеносных сосудов и хронической гипоксии. В семействе VEGF VEGF-A имеет тесную связь с ростом и развитием кровеносных сосудов, является самым мощным проангиогенным протеином и играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза. Отсутствие VEGF-A у эмбриона приводит к нарушению формирования первичных кровеносных сосудов [63, 64, 65]. Таким образом, состояние кровеносных сосудов имеет большое значение как для развития плода и здоровой беременности, так и для нормального функционирования сетчатой оболочки.

После рождения недоношенные дети теряют плацентарные и материнские факторы роста и подвергаются воздействию кислорода во внеутробном периоде для облегчения дыхания из-за их незрелой сердечно-легочной системы. Дополнительный кислород запускает развитие РН у детей с крайне низкой массой тела при рождении, которое проходит две фазы. Фаза 1 характеризуется развитием облитерации сосудов при рождении, которая проходит после прекращения дополнительного кислородного лечения. Гипероксия подавляет экспрессию ангиогенных факторов, которые поддерживают

физиологический ангиогенез. В фазу 2 во время отмены дополнительного кислорода начинается процесс вазо-пролиферации. В ходе дальнейшего развития недоношенных детей развивающаяся сетчатка становится метаболически активной и относительно гипоксической из-за задержки физиологической неоваскуляризации сетчатки, вызывая усиление регуляции ангиогенных факторов, включая VEGF и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1). Выработка ангиогенных факторов во время 2 фазы не имеет четкой регуляции, поэтому может вызывать патологическую неоваскуляризацию сетчатки с дезорганизованной сосудистой сетью. Чрезмерно выраженные ангиогенные факторы также могут накапливаться в стекловидном теле, вызывая патологическую интравитреальную неоваскуляризацию [61].

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА И РН

IGF-1 является основным регулятором роста плода и развития большинства органов, особенно центральной нервной системы, включая сетчатку. Метаболизм глюкозы в развивающемся мозге контролируется IGF-1, который также стимулирует дифференцировку и предотвращает апоптоз [66]. После преждевременных родов уровень IGF-1 в сыворотке быстро снижается до уровня, в 5 раз ниже, чем у доношенных детей, и остается таковым в течение первых недель жизни [67].

IGF-1 играет важную роль как в нормальном развитии сетчатки, так и в патологическом прогрессировании РН. В экспериментальных исследованиях показано, что, несмотря на нормальную экспрессию VEGF, у мышей с дефицитом IGF-1 наблюдалась аномальная сосудистая сеть и более медленная скорость роста сосудов, что указывает на то, что IGF-1 является ключевым фактором роста для развития сосудов на ранней стадии [68]. При различных уровнях кислорода IGF-1 имеет разный уровень экспрессии и в сочетании с VEGF и HIF-1 (гипоксией индуцированный фактор) может стимулировать аномальный неоваскулярный рост. Значительно высокий уровень IGF-1 ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток и способствует неоваскуляризации путем накопления VEGF в стекловидном теле [69], что приводит к РН.

Ткань плаценты богата рецепторами инсулина и IGF-1R, IGF-2R. Эти два типа рецепторов имеют различную локализацию и связываются с инсулином и IGF, циркулирующими в крови, как матери, так и плода. Нарушенная регуляция инсулина и IGF при ГСД может приводить к морфологическим изменениям плацентарного комплекса и влиять на рост и развитие плода [70].

Уровень IGF в зависимости от срока беременности имеет разные значения. Так, уровень IGF-1 повышается в течение III триместра и при этом осуществляет контроль фактора роста сосудов сетчатки. После преждевременных родов уровень IGF-1 быстро снижается. Авторы установили, что длительный период низкого содержания IGF-1 у недоношенных ассоциируется с развитием РН. В исследованиях, проведенных в алгоритме WINROP (Weight, Insulin-like growth factor 1, Neonatal Retinopathy Of Prematurity), показана прогностическая ценность сывороточных уровней IGF-1 на 3-й неделе после рождения в отношении высокого риска развития РН у младенцев [71].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

На сегодняшний день единственным общепризнанным методом лечения активной прогрессирующей РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания является лазерная коагуляция сетчатки. Ее целью является устранение ишемии сетчатой оболочки, которая является источником стимуляции фактора роста эндотелия сосудов и развития неоваскуляризации. Показаниями для проведения лазерной коагуляции аваскулярных зон сетчатки при РН тип 1 являются: любая стадия РН с плюс-болезнью или стадия 3 без плюс-болезни с локализацией в зоне I; стадии 2–3 с плюс-болезнью с локализацией в зоне II; при задней агрессивной РН ЗАРН или пороговом состоянии РН: стадия 3, плюс-болезнь с распространением экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианах [72]. Своевременная ЛК при тяжелой РН — это единственный способ лечения, позволяющий избежать тяжелых потерь зрения и слепоты. Эффективность лазеркоагуляции отражена в многочисленных научных публикациях, она позволяет избежать развития терминальных стадий РН в 70–95% случаев [73, 74, 75, 76, 77].

Несмотря на положительные эффекты лазерной коагуляции, в долгосрочной перспективе отмечены нежелательные последствия у пациентов, получавших лазерное лечение: высокие степени миопии и астигматизма, увеличение частоты анизометропии и отслойка сетчатки, по сравнению с пациентами, не получавшими лазерную коагуляцию [78, 79].

В офтальмологической практике для применения при РН активно обсуждаются анти-VEGF препараты. С 2007 г. за рубежом в лечении определенных форм РН начали использовать эту группу препаратов и, по мнению некоторых исследователей [80, 81, 82, 83], они являются многообещающей альтернативой лазерной терапии для лечения РН [84]. Введение ингибиторов ангиогенеза позволяет снизить уровень VEGF во второй пролиферативной фазе заболевания и, следовательно, уменьшить интравитреальную вазопрлиферацию, восстановить физиологический гомеостаз и ретинальный ангиогенез. Первым анти-VEGF препаратом, предназначенным и разрешенным к применению за рубежом для лечения РН, был бевацизумаб. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили его ингибирующее действие на неоваскуляризацию [85].

Проведенное многоцентровое (в 87 неонатальных и офтальмологических центрах в 26 странах) сравнительное исследование по эффективности и безопасности ранибизумаба в разных дозировках и лазерного лечения показало положительные результаты у 80% младенцев, получавших ранибизумаб в дозе 0,2 мг, у 75% младенцев при использовании ранибизумаба в дозе 0,1 мг и у 66% младенцев после лазерного лечения. По сравнению с лазерной терапией отношение шансов на успех терапии после применения ранибизумаба 0,2 мг составило 2,19 (95% ДИ: 0,99–4,82), после применения ранибизумаба 0,1 мг — 1,57 (95% ДИ: 0,76–3,26). Побочные эффекты (системные и глазные) были равномерно распределены между группами. Таким образом, авторы отметили эффективность ранибизумаба, а также меньшее количество неблагоприятных

глазных исходов по сравнению с лазерной терапией [86]. Авторы предлагают использовать комбинацию этих методов, она является эффективной и безопасной стратегией лечения РН I типа и задней агрессивной РН [87].

При изучении эффективности лечения ЗАРН авторы отметили преимущества интравитреального анти-VEGF-лечения по сравнению с обычной лазерной терапией, которая включала в себя сокращение времени лечения, общей анестезии, а также позволила избежать безвозвратного разрушения и рубцевания периферических отделов сетчатки, изменений рефракции. Надо отметить, что препараты применялись «off-label» [88]. Анти-VEGF-препараты были связаны с более частым вторичным лечением и меньшей частотой развития миопии по сравнению с лазерной терапией. Лазерная терапия была связана с большим количеством осложнений, таких как отслойка сетчатки и близорукость [79]. Неблагоприятные исходы были обнаружены в 9,1–9,5% глаз, получавших лазерное лечение, и в 1,4–3,6% глаз, получавших анти-VEGF. Несмотря на положительные аспекты ингибиторов ангиогенеза, после их применения требовалось повторное лечение по сравнению с лазерной терапией. [89].

Анализируя исходы и прогностические факторы при ЗАРН, которую первоначально лечили интравитреальной инъекцией анти-VEGF-препаратов, авторы обнаружили положительные результаты в 78,1% случаев, в 21,9% случаев развилась отслойка сетчатки [90]. Чтобы избежать неблагоприятных исходов (отслойки сетчатки), необходим индивидуальный подход в лечении и постоянный мониторинг недоношенных новорожденных с задней агрессивной РН [91].

Ретроспективные сравнительные исследования показали положительный эффект анти-VEGF-препаратов не только в отношении органа зрения. Так, младенцы с РН, которые получали интравитреальную анти-VEGF-терапию, имели лучшие респираторные показатели по сравнению с младенцами с РН, получавшими только лазерную терапию [92, 93]. В то же время применение анти-VEGF-препаратов у недоношенных может быть проблематичным, поскольку органогенез у них не полностью завершен, а VEGF играет важную роль в нормальном развитии ряда органов (почки, легкие, головной мозг). Они могут потенциально оказывать долгосрочные системные побочные эффекты на другие органы и ткани, поэтому рекомендуемая дозировка анти-VEGF-препаратов все еще находится в стадии изучения [94, 95].

В нашей стране для лечения РН группа анти-VEGF-препаратов **не разрешена к применению**. В настоящее время на обсуждение представлены новые клинические рекомендации по РН, где в разделе интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов представлен препарат «ранибизумаб» для лечения активной стадии РН, а также обозначены показания и противопоказания, необходимый мониторинг за пациентами после интравитреального введения препарата. Первостепенным является вопрос безопасности применения анти-VEGF-препаратов у недоношенных детей. Дело в том, что циркуляция указанных препаратов в системном кровотоке у недоношенных детей отмечается на протяжении 2 месяцев, и возможен неблагоприятный эффект на все VEGF-зависимые процессы в организме (нормальный ангиогенез,

регуляция сосудистой проницаемости, дифференцировка эндотелия в процессе развития сосудов мозга, почек и легких, формирование и созревание гематоэнцефалического барьера и др.). Поэтому до сих пор обсуждается и ведется поиск дозировки и частоты введения этих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При беременности, сочетающейся с имеющимся у женщины СД, плацента и плод подвергаются различным метаболическим изменениям, степень которых зависит не только от уровня гликемии матери, но и от уровня гликемии плода, а также связанных с ними уровнями факторов роста. Наличие СД приводит к увеличению частоты преэклампсии, к высокой вероятности артериальной гипертензии и ожирения, которые дополнительно повышают риск преждевременных родов. Преждевременные роды вносят основной вклад в глобальное бремя болезней детей, родившихся с очень низкой массой тела, развитию различных патологических состояний со стороны плода, в том числе РН.

Беременность, тип и длительность диабета повышают риск развития и прогрессирование ДР, клинически значимого макулярного отека, вызывающих снижение зрительных функций и требующих своевременного лечения. Для женщин с уже существующими диабетическими изменениями сетчатки на ранних сроках беременности риск прогрессирования заболевания остается значительным. ДР также повышает риск преждевременных родов.

Вопрос влияния СД матери на риск развития РН пока окончательно не решен. Имеются публикации, в которых отмечено, что СД матери является независимым фактором риска развития тяжелой РН, и публикации, в которых не была эта связь прослежена.

Гипергликемия у недоношенных детей является не просто маркером тяжести заболевания, а важным фактором риска развития тяжелой РН. Гипергликемия

может также отражать тяжесть соматического состояния и морфофункциональную незрелость недоношенного ребенка. Отмечена также и погранично значимая связь между тяжелой РН и гипергликемией.

Противоречивые результаты исследований связаны с неоднородными характеристиками исходных данных, временных показателей, т.е. учитывались не все важные сопутствующие факторы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для получения однозначного заключения о связи гипергликемии и РН для использования в вопросах профилактики тяжелых форм.

Единственным общепризнанным методом лечения активной прогрессирующей РН и профилактики развития тяжелых форм заболевания является лазерная коагуляция сетчатки, целью которой является устранение ишемии сетчатой оболочки, являющейся источником стимуляции фактора роста эндотелия сосудов и развития неоваскуляризации. Своевременная **лазеркоагуляция** при тяжелой РН единственный способ лечения, позволяющий избежать тяжелых потерь зрения и слепоты. Сегодня происходит расширение использования ингибиторов ангиогенеза, которые в виде монотерапии или в комбинации с лазерным лечением показали эффективность и безопасность использования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Макогон С.И. — концепция и дизайн статьи, написание статьи; Горбачева Н.В. — подбор литературы; Хлопкова Ю.С. — подбор литературы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Traub T, Said M, Mohamed M, Aly H. Carbon dioxide and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(17):2882-2888. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1562545>
2. Cabañas Poy MJ, Montoro Ronsano JB, Castillo Salinas F, Martín Begué N, Clemente Bautista S, Gorgas Torner MQ. Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8027-8031. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940937>
3. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115:990. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1309>
4. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021; URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (date of the application: 12/24/2022)
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-123 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
6. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):527-541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.008>
7. Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161521. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
8. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):834–844. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30310-7)
9. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета // *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(10(III)):86-91. [Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes mellitus. *Medical review.* 2019;3(10(III)):86-91. (In Russ.)]
10. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>

11. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031>
12. Ретинопатия недоношенных / ред. В.В. Нероев, Л.А. Катаргина. — М.: ИКАР, 2020. 222 с. [Retinopathy of prematurity / ed. V.V. Neroev, L.A. Katargina. — M.: ICAR, 2020. 222 p. (In Russ)]
13. Wali AS, Rafique R, Iftikhar S, et al. High proportion of overt diabetes mellitus in pregnancy and missed opportunity for early detection of diabetes at a tertiary care centre in Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2020;36(1):S38–43. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.1CON-Suppl.1723>
14. Gojnic M, Todorovic J, Stanisavljevic D, et al. Maternal and Fetal Outcomes among Pregnant Women with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3684. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063684>
15. Regnault N, Lebreton E, Tang L, et al. Maternal and neonatal outcomes according to the timing of diagnosis of hyperglycaemia in pregnancy: a nationwide cross-sectional study of 695,912 deliveries in France in 2018. *Diabetologia*. 2024;67:516–527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06066-4>
16. Egan AM, Dow ML, Vella A. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2734–2746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.019>
17. Osman T, Keshk EA, Alghamdi MA, et al. Prevalence of Adverse Pregnancy Outcomes in Women With and Without Gestational Diabetes Mellitus in Al-Baha Region, Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(1):e52421. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52421>
18. Karkia R, Giacchino T, Shah S, et al. Gestational Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Neonatal Complications. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2096. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59122096>
19. Anastasiou E, Farmakidis G, Gereade A, et al. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: I. Pre-existing type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Hormones*. 2020;19(4):593–600. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00192-z>
20. Mañé L, Flores-Le Roux JA, et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):332–336. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1521387>
21. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):159. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2269-8>
22. Cosson E, Bentounes SA, Nachtergaele C, et al. Prognosis associated with sub-types of hyperglycaemia in pregnancy. *J Clin Med*. 2021;10(17):3904. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10173904>
23. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2965. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
24. Relph S, Patel T, Delaney L, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(11):e1003856. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003856>
25. Капустин Р, Коптева Е, Тиселко А. и др. Исследование диабета и беременности (DAPSY): 10-летнее одноцентровое когортное исследование беременных, затронутых диабетом. // *Архивы Гинекологии и Акушерства*. — 2023. — С. 1-9. [Kapustin R, Kopteeva E, Tiselko A, et al. Diabetes and pregnancy study (DAPSY): a 10-year single-center cohort study of pregnancies affected by diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;1-9 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07187-2>
26. Aldhaeri S, Baghlaf H, Badeghiesh A, Dahan MH. Should pregnant women with diabetes be counseled differently if nephropathy was detected? a population database study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):9614–9621. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2049749>
27. Çilingir IGU. Pregnancy Outcomes in Women with Strictly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):798–800. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_139_18
28. Lara-Barea A, Sánchez-Lechuga B, Campos-Caro A. Angiogenic Imbalance and Inflammatory Biomarkers in the Prediction of Hypertension as Well as Obstetric and Perinatal Complications in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2022;11(6):1514. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11061514>
29. Yuan J, Gu X, Yang J, et al. Chinese Neonatal Network. Impact of Maternal Diabetes Mellitus on Neonatal Outcomes among Infants <32 Weeks of Gestation in China: A Multicenter Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2023;14. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771501>
30. Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:564077. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564077>
31. Wu PY, Fu YK, Lien RI, et al. Systemic cytokines in retinopathy of prematurity. *J Pers Med*. 2023;13(2):291. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13020291>
32. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020;34(Suppl 1):1–51. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0961-6>
33. Хомякова Е.Н., Честных А.А., Шестакова Т.П., Лоскутов И.А. Коэффициент диабетической ретинопатии у беременных с прегестационным сахарным диабетом // *Эффективная фармакотерапия*. — 2022. — Т. 18. — №45. — С. 18–21. [Khomyakova EN, Chestnykh AA, Shestakova TP, Loskutov IA. The coefficient of diabetic retinopathy in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(45):18–21 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-45-18-21>
34. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, et al. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):486–494. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.0050>
35. Widyaputri F, Rogers SL, Khong EWC, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and the postpartum. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(7):757–767. doi: <https://doi.org/10.1111/ceo.14111>
36. Pappot N, Do NC, Vestgaard M, et al. Prevalence and severity of diabetic retinopathy in pregnant women with diabetes-time to individualize photo screening frequency. *Diabet Med*. 2022;39(7):e14819. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14819>
37. Rathinavelu J, Sarvepalli SM, Bailey B, et al. The Impact of Pregnancy on Diabetic Retinopathy: A Single-Site Study of Clinical Risk Factors. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1169–1180. doi: <https://doi.org/10.1159/000533416>
38. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Исследование особенностей прогрессирования диабетической ретинопатии у женщин, страдающих сахарным диабетом, в период беременности // *Вестник офтальмологии*. — 2023. — Т. 139. — №3. — С. 30–40. [Pomytkina NV, Sorokin EL. Investigation of diabetic retinopathy progression in women with diabetes mellitus during pregnancy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(3):30–40 (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313903130>
39. Rosu LM, Prodan-Bărbulescu C, Maghiari AL, et al. Current Trends in Diagnosis and Treatment Approach of Diabetic Retinopathy during Pregnancy: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):369. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040369>
40. Opara CN, Akintorin M, Byrd A, et al. Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500 g. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236639. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236639>
41. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, et al. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:201–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.022>
42. Ozgur Gursay O, Gurer HG, Yildiz Eren C, et al. The association of various obstetric and perinatal factors with retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2022;42(9):2719–2728. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02260-2>
43. Razak A, Faden M. Association of maternal diabetes mellitus with preterm infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(3):271–277. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320054>

44. Deryabina EG, Yakornova GV, Pestryaeva LA, Sandyreva ND. Perinatal outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and very preterm birth: case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(sup2):52-55. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232215>
45. Persson M, Shah PS, Rusconi F, et al. International Network for Evaluating Outcomes of Neonates. Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: An International Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2018;172(9):867-875. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1811>
46. Hitaka D, Morisaki N, Miyazono Y, et al. Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000491. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000491>
47. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr*. 2010;157(5):715-719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.032>
48. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. Physiology Verses Pathology. *Front Pediatr*. 2021;9:641306. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.641306>
49. Kermorvant-Duchemin E, Le Meur G, Plaisant F, et al. Thresholds of glycemia, insulin therapy, and risk for severe retinopathy in premature infants: A cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003477. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003477>
50. Володин Н.Н., Аветисов С.Э., Сдобникова С.В., и др. Гипергликемия и артериальная гипертензия как факторы риска развития ретинопатии недоношенных детей // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2005. — Т. 5. — №6. — С. 54-58. [Volodin NN, Avetisov SE, Sdobnikova SV, et al. Hyperglycemia and arterial hypertension as risk factors for retinopathy of prematurity. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2005;5-6:54-58 (In Russ).]
51. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3433-3442. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04140-w>
52. Vannadil H, Moulick PS, Khan MA, et al. Hyperglycaemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity: A cohort study. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.04.001>
53. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(4):393-400. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565999>
54. Almeida AC, Silva GA, Santini G, et al. Correlation between hyperglycemia and glycated albumin with retinopathy of prematurity. *Sci Rep*. 2021;11(1):22321. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01861-8>
55. Cakir B, Hellström W, Tomita Y, et al. IGF1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *JCI Insight*. 2020;5(19):e140363. doi: [https://doi.org/10.1172/jci.insight.2020.5\(19\):e140363](https://doi.org/10.1172/jci.insight.2020.5(19):e140363)
56. Jagla M, Szymonska I, Starzec K, Kwinta P. Glycemic variability is associated with treatment requiring retinopathy of prematurity: A case-control study. *Retina*. 2021;41:711-717. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002949>
57. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(4):232-5. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150060>
58. Au SC, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:9091. doi: <https://doi.org/10.1038/srep09091>
59. Rath CP, Shivamallappa M, Muthusamy S, et al. Outcomes of very preterm infants with neonatal hyperglycaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(3):269-280. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321449>
60. Esmail J, Sakaria RP, Dhanireddy R. Early Hyperglycemia Is Associated with Increased Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1055/a-2173-8360>
61. Dai C, Webster KA, Bhatt A, et al. Concurrent Physiological and Pathological Angiogenesis in Retinopathy of Prematurity and Emerging Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4809. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094809>
62. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I Is Critical for Normal Vascularization of the Human Retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3413-3416. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8629>
63. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — №3. — С. 11-16. [Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacental angiogenesis in normal pregnancy: the role of vascular endothelial growth factor. *Obstetrics and gynecology*. 2011;3:11-16. (In Russ).]
64. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:251-275. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925>
65. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2005;109:227-241. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20040370>
66. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1129-1135. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2440>
67. Hellstrom A, Engstrom E, Hard A-L, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *PEDIATRICS*. 2003;112(5):1016-1020. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1016>
68. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I Is Critical for Normal Vascularization of the Human Retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3413-3416. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8629>
69. Hellström A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:5804-5808. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.101113998>
70. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Полякова В.О. и др. Роль рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF1R) в ткани плаценты при гестационном сахарном диабете // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — Т. 13. — №2. — С. 12-17. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Poliakova VO, et al. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF1R) receptor in placental tissue in gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(2):12-17. (In Russ).]
71. Perez-Munozuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2010;99:519-525. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01677.x>
72. Ретинопатия недоношенных. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. Ассоциация врачей офтальмологов. Клинические рекомендации. 29.08.2022. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/446-retinopatiya-nedonoshennyh> (дата обращения 11.08.2023) [Retinopathy of prematurity. Clinical recommendations. [Electronic resource]. Association of Ophthalmologists. Clinical recommendations. 08/29/2022. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/446-retinopatiya-nedonoshennyh> (access date 08/11/2023) (In Russ).]
73. Шарохин М.А., Мамулат Д.Р., Белоусова К.А., и др. Система диагностики, наблюдения и лечения недоношенных детей // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2021. — №3. — С. 396-400. [Sharokhin MA, Mamulat DR, Belousova KA, et al. System of diagnosis, observation and treatment of premature infants. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;3:396-400 (In Russ).]
74. Sanghi G, Gupta R, Narula S. Posterior to the ridge laser in zone 2 stage 3 retinopathy of prematurity with plus disease: Efficacy and safety. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(11):3501-3505. doi: https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1361_23
75. Farvardin M, Kalantari Z, Talebnejad M, Alamolhoda M, Norouzpour A. Long-term Visual and Refractive Outcomes of Argon Laser-treated Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(3):384-389. doi: <https://doi.org/10.18502/jovr.v17i3.11576>
76. Singh SR, Katoch D, Handa S, Kaur S, Moharana B, Dogra M, Dogra MR. Safety and efficacy of 532 nm frequency-doubled Nd-YAG green laser photocoagulation for treatment of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):860-865. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_325_19

77. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л. и др. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных // *Бюллетень СО РАМН*. — 2014. — Т. 34. — №3. — С. 98-103. [Tereshchenko AV, Bely YuA, Volodin PL, et al. Treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Bulletin of the SB RAMS*. 2014;34(3):98-103. (In Russ.)]
78. Farvardin M, Kalantari Z, Talebnejad M, et al. Erratum: long-term visual and refractive outcomes of argon laser-treated retinopathy of prematurity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(4):609-610. doi: <https://doi.org/10.18502/jovr.v17i4.12352>
79. Chen J, Hao Q, Zhang J, et al. The efficacy and ocular safety following aflibercept, conbercept, ranibizumab, bevacizumab, and laser for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01543-3>
80. Barry GP, Yu Y, Ying G-S, et al. Retinal Detachment after Treatment of Retinopathy of Prematurity with Laser versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1188-1196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.028>
81. Chen P-YJ, Rossin EJ, Vavvas DG. Aflibercept for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021;52(12):673-681. doi: <https://doi.org/10.3928/23258160-20211124-01>
82. Zhang H, Yang X, Zheng F, et al. Treatment for Nontype 1 Retinopathy of Prematurity by Intravitreal Injection of Antivascular Endothelial Growth Factor Drugs. *Journal of Ophthalmology*. 2022;2022:6266528. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6266528>
83. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158529>
84. Lee A, Shirley M. Ranibizumab: A Review in Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Drugs*. 2022;23(1):111-117. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00433-z>
85. Hartnett ME. Retinopathy of prematurity: evolving treatment with anti-vascular endothelial growth factor. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:208-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajo.2020.05.025>
86. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551-1559. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
87. Sen P, Agarwal AAK, Bhende P, Ganesan S. Treatment outcomes of combination of anti-vascular endothelial growth factor injection and laser photocoagulation in Type 1 ROP and APROP. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02004-8>
88. Сидоренко Е.Е. Назаренко А.О., Сидоренко Е.И., Обрубов С.А. Эффективность anti-VEGF-препарата «ранибизумаб» при лечении ретинопатии недоношенных // *Российская детская офтальмология*. — 2019. — №3. — С. 17-21. [Sidorenko EE, Nasarenko AO, Sidorenko EI, Obrubov SA. The effectiveness of the anti-VEGF drug «ranibizumab» in the treatment of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology*. 2019;3:17-21 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-3-17-21>
89. Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):475-481. doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000783>
90. Tong Q, Yin H, Zhao M, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0815-1>
91. Çömez A, Karaküçük Y, Özmen MC, et al. The results of intravitreal bevacizumab monotherapy for treating aggressive posterior retinopathy of prematurity and Type 1 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2021;35(12):3302-3310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01413-4>
92. Barry GP, Tauber KA, Greenberg S, et al. A comparison of respiratory outcomes after treating retinopathy of prematurity with laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(12):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.06.002>
93. Süren E, Özkaya D, Çetinkaya E, et al. Comparison of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in retinopathy of prematurity treatment. *Int Ophthalmol*. 2022;42(6):1905-1913. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02188-z>
94. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(11):1409-1418. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1826927>
95. Ryu J. New aspects on the treatment of retinopathy of prematurity: currently available therapies and emerging novel therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158529>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Макогон Светлана Ивановна**, д.м.н., доцент [Svetlana I. Makogon, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: Россия, 656002 г. Барнаул, ул. Советская, д. 8 [address: 8 Sovetskaya, 656002 Barnaul, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>; eLibrary SPIN: 4809-7546; e-mail: vvk_msi@mail.ru

Горбачева Наталья Владимировна, ассистент [Natalya V. Gorbacheva, MD, assistant];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5586-9796>; eLibrary SPIN: 7433-2679; e-mail: shashkevich2@mail.ru

Хлопкова Юлия Сергеевна, ассистент [Yulia S. Khlopkova, MD, assistant];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-2057>; eLibrary SPIN: 6919-0545; e-mail: yulyahlopkova95@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Макогон С.И., Горбачева Н.В., Хлопкова Ю.С. Сахарный диабет как фактор риска развития ретинопатии недоношенных. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 487-497. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12999>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makogon SI, Gorbacheva NV, Khlopkova YS. Diabetes mellitus as a risk factor for development retinopathy of prematurity. Review. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):487-497. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12999>

ETHNOPHARMACOLOGICAL INSIGHTS INTO DIABETES MANAGEMENT: EXPLORING MEDICINAL FLORA OF SHIVALIK RANGE OF HIMALAYA IN UTTARAKHAND



© Sachin Kumar^{1*}, Ashok Kumar², Junaid Tantray³, Aman Shukla¹

¹Graphic Era Hill University, Dehradun, Uttarakhand, India

²Institute of Pharmacy, Kalinga University, Raipur, Chhattisgarh, India

³NIMS Institute of Pharmacy, NIMS University Jaipur, Rajasthan, India

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder which is commonly found life-threatening disease and it continuously reducing the life expectancy. It is characterized by hyperglycaemia (raised blood sugar level) resulting from defects in insulin secretion, action, or both. Since thousands of years, medicinal plants are being used by our ancestors for the prevention, treatment or even cure the diabetes mellitus. Utilization of these herbal plants is increasing rapidly last two to three decades due to their lesser toxicity and cost effectiveness property as compared to synthetic drugs. In this review, approximately 30 medicinal plants were described which are native to India and traditionally used by the people living in shivalik range of Himalaya in Uttarakhand (specially Dehradun & Haridwar) for the treatment of diabetes mellitus. The data about these plants was collected from science direct, PubMed, web of science, scopus, mdpi, google scholar and different other search engines and websites. This review was conferred in a systematic way as it includes botanical name, family, vernacular name, parts used and pharmacological uses of plants in a tabulated form. There are various scientific evidences behind the uses of some medicinal plants which have been mentioned along with the summary of individual medicinal plant. In this review, all the plants and herbs are easily available in these regions of Uttarakhand and local people traditionally uses these plants as vegetable, seasoning, flavouring and usually consume as a part of their diet. There are some limitations of phytotherapy which limit it to completely replace the allopathic therapy as less bioavailability, less rate of absorption and slow rate of dissolution. But by using various advanced dosage forms (phytosomes, neosomes, liposomes, nanoparticles, nanobubbles, nano diamonds, nanosphere etc.) and method of delivery (various invasive and non-invasive methods) which can bypass these all problems associated with the potency and efficacy of phytochemicals.

KEYWORDS: *diabetes mellitus, medicinal plants, hyperglycaemia, ayurveda therapy, shivalik range of Himalaya.*

ЭТНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФЛОРЫ ШИВАЛИКСКОГО ХРЕБТА ГИМАЛАЕВ В УТТАРАКХАНДЕ

© Sachin Kumar^{1*}, Ashok Kumar², Junaid Tantray³, Aman Shukla¹

¹Университет График Эра Хилл, Уттаракханд, Индия

²Институт фармации, Калинга Университет, Райпур, Чхаттисгарх, Индия

³Институт фармации NIMS, NIMS Университет Жайпур, Раджастан, Индия

Сахарный диабет (СД) — это хроническое метаболическое расстройство, которое часто приводит к угрожающим жизни заболеваниям и постоянно снижает ожидаемую продолжительность жизни. Он характеризуется гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, его действия или того и другого. На протяжении тысячелетий наши предки использовали лекарственные растения для профилактики, лечения или даже излечения СД. В последние два-три десятилетия использование этих травяных растений стремительно возросло благодаря их меньшей токсичности и экономической эффективности по сравнению с синтетическими препаратами. В этом обзоре описано около 30 лекарственных растений, которые являются родными для Индии и традиционно используются жителями Шиваликского хребта Гималаев в Уттаракханде (особенно в Дехрадуне и Харидваре) для лечения СД. Данные о этих растениях были собраны из Science Direct, PubMed, Web of Science, Scopus, MDPI, Google Scholar и других поисковых систем и веб-сайтов. Обзор представлен в систематизированном виде, включая ботаническое название, семью, народные названия, используемые части и фармакологическое применение растений в табличной форме. Имеются различные научные доказательства применения некоторых лекарственных растений, которые также упоминаются вместе с кратким описанием каждого из них. Все растения и травы, рассмотренные в этом обзоре, легко доступны в этих районах Уттаракханды, и местные жители традиционно используют их как овощи, приправы и ароматизаторы, обычно включая в свой рацион. Существуют некоторые ограничения фитотерапии, которые не позволяют ей полностью заменить аллопатическую терапию, такие как низкая биодоступность, медленная скорость абсорбции и медленная скорость растворения. Однако с использованием различных современных лекарственных форм (фитосомы, неосомы, липосомы, наночастицы, нанопузырьки, наноалмазы, нанополлимеры и т. д.) и методов доставки (различные инвазивные и неинвазивные методы), можно обойти все проблемы, связанные с потенциальностью и эффективностью фитохимических веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сахарный диабет; лекарственные растения; гипергликемия; аюрведическая терапия; Шиваликские Гималаи.*

INTRODUCTION

In India, the WHO estimates that there are 77 million adults (those over the age of 18) who have type II diabetes and another 25 million prediabetics who are at risk of developing this condition in near future [1]. And according to a report by Sanyukta Kanwal that was published in Statista, more than 74 million Indians had been diagnosed with diabetes as of 2021, and that number is projected to increase to more than 124 million by 2045 [2]. Whereas as per 10th IDF Diabetes Atlas, there are 536.6 million peoples suffering with diabetes in the world till 2021 and this data will increase up to 783.2 million in 2045 [3]. Data may vary study to study but all the study concluded it surely that diabetes is a big matter of concern. For a number of reasons, we have decided to review the native Indian flora as a potential source of glucose-lowering compounds. First of all, native populations in focused area have a long history of using herbal medicine, and they frequently have extensive knowledge of therapeutic herbs and their uses. Second, investigating the local flora is consistent with the ideas of ethnopharmacology, which stresses the study of traditional medical practices in search of possible therapeutic advantages. For systematic literature review, we employed a systematic approach to search, evaluate, and select references for this review. Firstly, we have conducted comprehensive literature searches using electronic databases such as Web of Science, Scopus, Science direct, PubMed, PubMed central, mdpi, Google Scholar, and relevant botanical databases. Keywords related to ethnopharmacology, diabetes management, medicinal plants, and dun & duar of Uttarakhand located under shivalik range of Himalaya (specially Dehradun & Haridwar) were utilized to ensure a thorough search. Although, literatures for above places are merely available in these databases but reviewed plants and herbs are easily cultivated and available in this region and most of these herbs/plants are the part of their diet as seasonal, vegetables and foods. The inclusion criteria for literatures involved a critical re-

view of the identified references to ensure that only high-quality and pertinent studies were incorporated into the review. High blood sugar levels (hyperglycaemia) caused by inefficiency in insulin secretion, action, or both characterize diabetes mellitus or DM, a chronic metabolic disease. DM became one of the most serious, common and life-threatening disease and this is continuously reducing the life expectancy [4]. Type 1 diabetes is an autoimmune disease that results in a lack of insulin when the body's immune system mistakenly targets and kills the pancreatic cells responsible for making it. Contrarily, insulin resistance, a condition in which the body's cells become resistant to insulin and the pancreas fails to produce enough insulin to make up for it, is what causes Type 2 diabetes. Increased thirst, frequent urination, blurred vision, exhaustion, and slowly healing wounds are all signs of diabetes [5–7]. Serious complications from uncontrolled diabetes might include kidney failure, cardiovascular disease, neuropathy, and retinopathy etc. [1, 8]. Type-II diabetes mellitus (T-II DM) is a growing concern in India and even in worldwide, where sedentary lifestyles, unhealthy eating habits, and genetic predisposition have led to an increase in the incidence of T-II DM [7, 8]. Due to their efficiency and lack of adverse effects, plant-based treatments have gained popularity for the treatment of T-II DM last two to three decades. In this article, we'll provide an overview of the plants that are frequently uses to treat T-II DM. The basic type and causes of diabetes mellitus are represented diagrammatically by figure 1.

The purpose of this review is to shed light on the abundance of ethnopharmacological knowledge that exists in this part of India and explore the possibility of using native medicinal plants to provide complementary or alternative treatments for the management of diabetes. The review's goal is to expand the knowledge of traditional medicine and its use within contemporary healthcare, especially in combating towards diabetes and its complications, by gathering and assessing these insights.

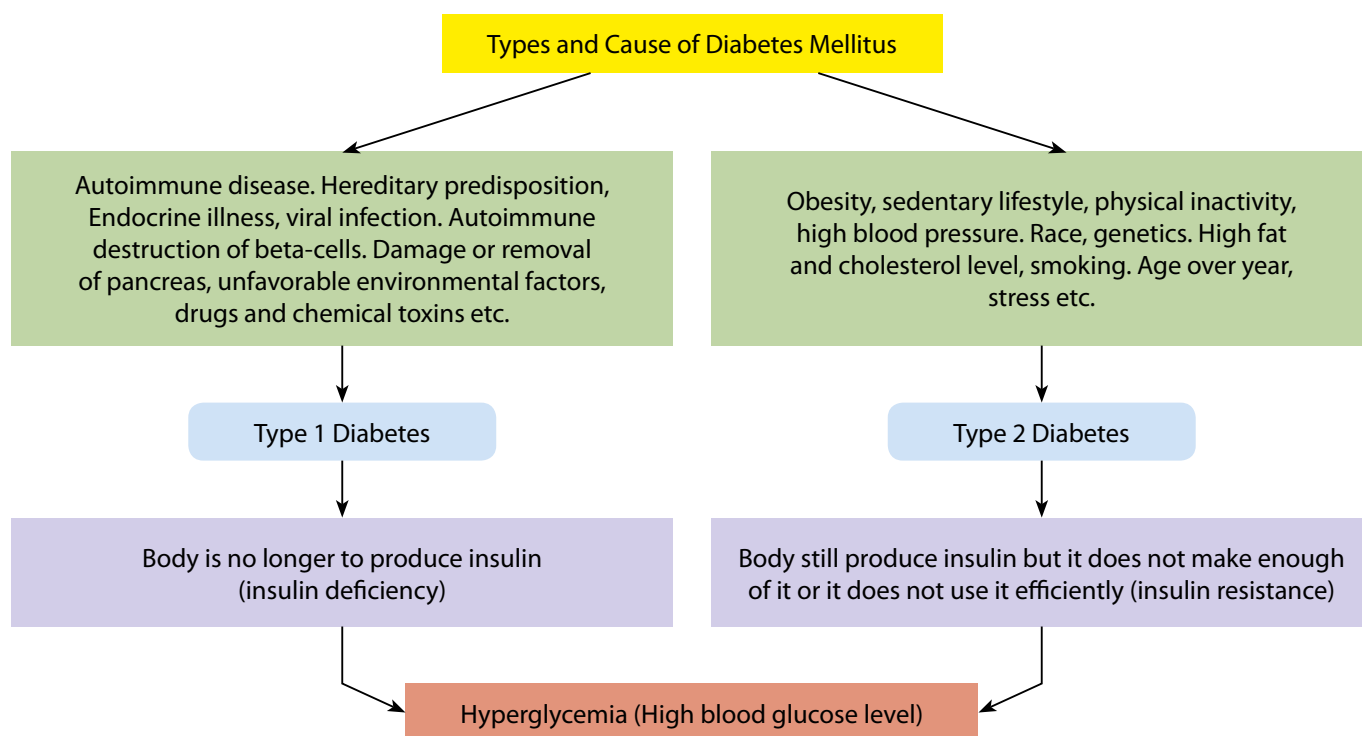


Figure 1. Basic types and Causes of Diabetes mellitus.

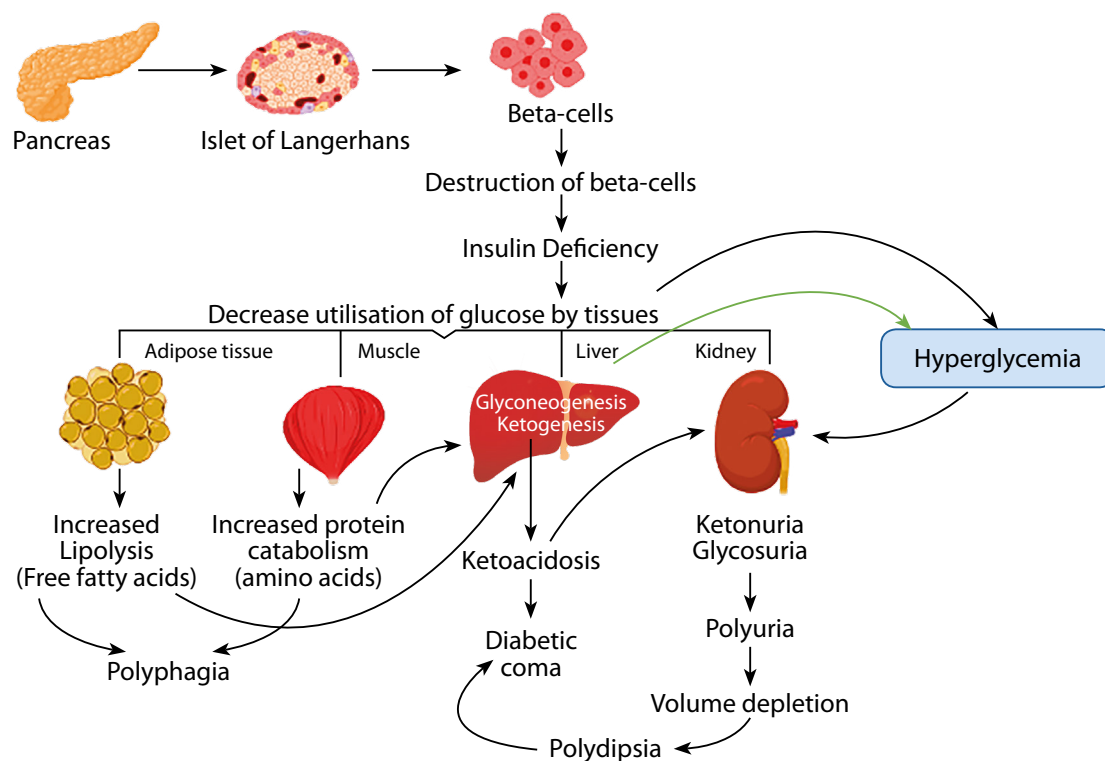


Figure 2. Pathophysiology of Diabetes Mellitus

PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES MELLITUS

Hyperglycaemia, or elevated blood sugar levels, is an indicator of diabetes mellitus, a long-term metabolic condition caused by deficiencies in insulin secretion, activity, or both. An autoimmune process causes the pancreatic beta cells to be destroyed in T-I DM, resulting in an absolute insulin deficiency. In T-II DM, the development of insulin resistance and relative insulin shortage is caused by a confluence of genetic and environmental variables, including as obesity, physical inactivity, and ageing [7, 9]. Insulin resistance is the result of reduced glucose absorption and utilisation by target tissues, including muscle, the liver, and adipose tissue. Insulin resistance is brought on by a combination of impaired insulin signalling and post-receptor abnormalities. In response, the pancreas compensates by producing more insulin, which initially maintains normoglycemia but eventually leads to beta cell exhaustion and failure [5]. The hyperglycaemia of diabetes leads to a range of systemic complications affecting various organs and tissues including macrovascular problems like cardiovascular disease, stroke, and peripheral vascular disease as well as microvascular complications like retinopathy, nephropathy, and neuropathy [5, 10].

Advanced glycation end products, oxidative stress, inflammation, and altered signalling pathways serve as the underlying mechanisms of these problems, which result in endothelial dysfunction, tissue damage, and organ failure [7]. In conclusion, the pathophysiology of diabetes is complex and multifactorial, involving a range of genetic, environmental, and metabolic factors, as well as intricate interactions between various organs and tissues. Understanding these mechanisms is essential for developing effective prevention and treatment strategies for this growing global health problem. The pathophysiology of diabetes mellitus has been diagrammatically represented by figure 2.

SUMMARY OF SOME MEDICINAL PLANTS WITH A BRIEF DESCRIPTION

1. *Syzygium cumini*

S. cumini (Myrtaceae) is native to India and commonly known as Jamun and traditionally, it is considered as Holy tree and used as Antidiabetic herbs [11]. Jamun is also used as antihyperlipidemic, antiplaque, neuro-psychopharmacological, nephroprotective, radioprotective, antidiarrheal, antiarthritic, antipyretic, antifertility, antimicrobial, antioxidant, hepatoprotective and antiulcer etc. [12]. The antihyperglycemic potential of *S. cumini* is supported by a number of research studies. The effectiveness of jamun leaves in preventing «processes of oxidation, glycation, inflammation, and digestive enzyme catalysis» was examined in an investigation published in Journal of Ethnopharmacology. Researchers came to the conclusion that *S. cumini* had antioxidant and antiglycation features in addition to its capacity for inhibiting digestive enzymes [13]. In another study, investigator used aqueous extract of *S. cumini* to evaluate its antihyperlipidemic & antidyslipidemic pharmacological potential of it in diabetic rats. After giving 200 mg/kg per day and 400 mg/kg per day for 21 days, they observed a significant decrease in serum insulin levels. Aqueous extract of *S. cumini* also showed a significant reduction in insulin resistance and improvement in beta-cells' functions [14]. After critically study of many studies, it can be concluded as seeds and leaves of *S. cumini* have a great antidiabetic potential. Generally, peoples consumed jamun as a fruit and its low toxicity, clinically safe nature and easy availability makes it a prominent antidiabetic herb.

2. *Bauhinia variegata*

B. variegata (Fabaceae) is distributed all over the India including Uttarakhand and it is popularly called as Kachnar. Numerous phytochemicals, including glycosides, flavonoids,

saponins, kaempferol, tannins, and terpenoids, may be found in abundance in each part of this plant, which is why it is so well-known as a medicinal tree. Traditionally, it has been used to cure different diseases like diabetes mellitus, hyperlipidaemia etc. [15]. To confirm its antidiabetic effect, a study was conducted on STZ (streptozotocin) induced diabetic rats by administering ethanolic (EtOH) extract of Kachnar leaf (once daily for 21 days). At the end of study, investigator observed a significant reduction in blood glucose level at 400 mg/kg (highest dose) of EtOH extract of Kachnar leaf. Study also explored its antihyperlipidemic and antioxidant potential [16]. A comparative study between five medicinal plants also enlightened the antidiabetic activity of *B. variegata*. By doing in vitro evaluation of these five medicinal plants (*A. indica*/Neem, *B. variegata*/Kachnar, *Dalbergia sissoo*/Tahli, *Psidium guajava*/amrood and *S. cumini*/Jamun), authors concluded their findings as methanolic leaf extracts of kachnar and jamun exhibit better antidiabetic and antioxidant potential than remaining three medicinal plants [17]. Additionally, Kachnar could potentially induce mild gastric discomfort in individuals with a sensitive stomach. Large doses of Guggul may lead to adverse effects such as headaches, nausea, diarrhoea, hiccups, allergic reactions, skin and itching [15].

3. *Aegle marmelos*

A. marmelos (Rutaceae) is native to India and easily found in areas focused for review, it is commonly known as Bael which is considered holy by Hindus. Traditionally, its bark, leaves, stem, fruit and seeds have been used as medicinal herbs due to their various pharmacological significances. *A. marmelos* have antihyperglycemic effect, antiulcer, antidiarrheal, gastroprotective, antiviral, cardioprotective effects etc. [18]. There are a lot of scientific evidences which confirmed the antidiabetic potential of *A. cumini*. One of them is published in 'Journal of Food Biochemistry' and in this, the investigators used leaf extract of *A. cumini* (Alkaloid free hydroalcoholic) to investigate the antidiabetic potential of Bael. The findings of this study are significantly decreased blood sugar level, ameliorated state of dyslipidaemia, status of oxidative stress in diabetic mice. Even, authors found improved functions of pancreatic beta cells [19]. In a different study, the alcohol-based *A. cumini* leaf extract's potential to combat diabetes is investigated. Also, they have conducted its cytotoxicity study in vitro by using HepG2 cells. Finally, they came to the conclusion that *A. cumini* would be an exceptional restorative therapy for DM and related disorders [20].

4. *Azadirachta indica*

A. indica (Meliaceae), a plant native to India, is popularly called as nimba or neem in India. It is recognised to have antidiabetic, antipyretic, anti-inflammatory, and antibacterial effects and has a broad range of clinical relevance [21, 22]. There are a lot of scientific evidences about antidiabetic potential of Neem and one of them published in Journal of Ayurveda and Integrative Medicine investigated it on high fat diet induced diabetic rats. In this study, after giving diabetic rats 400 mg/kg of *A. indica* leaf extract for 30 days, researchers noticed the impairment in glucose tolerance, the insulin signalling system, glucose oxidation, and glycogen concentration. At the dose of leaf extract supplied,

researchers also observed normalisation in aberrant levels of blood sugar, serum insulin, insulin signalling molecules, and GLUT4 (glucose transporter type-4) proteins. Hence, after evaluating these findings, we can conclude it as *A. indica* exhibit a significant role in the management of T-II DM [23]. In various studies, it has been also observed that *A. indica* shows dose dependent toxicity on different animal model like mice, rats & hamster etc [24–28]. But mostly it adversely affects liver & kidney as in a study, investigators suggested that due to high concentration of nimbolide and nimbic acid, it causes hepatocyte degeneration [24–26]. Also, it had shown to give rise to skin allergens [25, 28].

5. *Momordica charantia*

M. charantia (Cucurbitaceae) is commonly called as Karela and traditionally, the people of these regions of India used it as an herbal medicine and vegetable. Other names for karela include bitter melon and bitter gourd. Karela has antidiabetic, anti-inflammatory, antibiotic and blood purifying properties. Various scientific studies showed that the fruit and leaves of karela has a great antidiabetic potential [29–32]. The electronic journal of biotechnology recently released a study on how *M. charantia* saponin (MCS) affected oxidative stress and the insulin signalling system in type II diabetic rats. Additionally, it was observed that MCS might lower fasting blood sugar levels and enhance rats' glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin content [30]. There are a lot of scientific evidences which provide the clarity about the antidiabetic and hypoglycaemic effects of karela or *M. charantia* [29]. Numerous toxicological investigations have illustrated those extracts from *M. charantia* may induce toxicity in various organs at different dosage levels [33–36]. Recently, a zebrafish study confirmed its teratogenic and cardiotoxic effects at specific doses [33]. Additionally, in 2020, Abdillah et al. documented hepatotoxic and nephrotoxic effects of *M. charantia* ethanolic extract over 28 days [34]. Further clarification of these reported toxicities on vital organs is necessary to establish a safe dosage for usage.

6. *Trigonella frenum-graecum*

T. frenum-graecum (Fabaceae) is commonly known as Methi or fenugreek and traditionally its seeds and leaves have been commonly used as seasoning and vegetable in all over India. Its seeds have antidiabetic, antihyperlipidemic, antidepressant, antianxiety, antioxidant as well as immunomodulating effects [37]. A randomized controlled clinical trial study investigated antidiabetic effect of fenugreek on diabetic patients. This study was conducted on 12 uncontrolled diabetic patients where investigator gave 2 gm methi per day to patients. After 12 weeks, investigator noticed a significant increment in fasting insulin level but insignificant reduction in fasting blood sugar level [38]. Another study was published in Journal of Diabetes Research which also investigated the antidiabetic effect of fenugreek seed powder. This study was performed on 114 newly diagnosed diabetic patients and investigator found pronounced effect in lipid metabolism in T-II diabetic patients without any side effects. Hence, it can be concluded as fenugreek may give new alternatives for the clinical management of T-II DM [39]. The potential side effects of methi and its various preparations have been investigated to identify possible adverse reactions. While major clinical trials assessing *Trigonella*'s use

as conventional or alternative herbal medicine are lacking, current knowledge of its side effects primarily stems from user-reported symptoms and animal studies, including stomach upset, diarrhoea, or bloating [40, 43]. Also, the intake of fenugreek seeds during pregnancy has been linked to a spectrum of congenital abnormalities, such as hydrocephalus, anencephaly, and spina bifida [41]. The findings of another study, indicate that exposing mice to a high dose of fenugreek seeds during prenatal development led to growth delays and changes in neurobehavioral performance after weaning [42]. However, the underlying molecular mechanisms behind these effects still require further investigation [43].

7. *Gymnema sylvestre*

Common names for *G. sylvestre* (Apocynaceae) are Gurmar and madhunashini. Historically, diseases like diabetes, arthritis, dental caries, anaemia, hypercholesterolemia, asthma, constipation, and others have been treated with the seeds and leaves of the Gurmar plant in Dehradun & Haridwar as well as whole Northern region of India. Gurmar has promising diabetes therapeutic potential since it has a favourable impact on blood sugar homeostasis, manages sugar cravings, and encourages pancreatic regeneration [44]. According to a study published in the Journal of Ethnopharmacology, 22 T-II DM patients taking conventional oral antidiabetic medications participated in the trial to determine the efficiency of an extract (GS4) from the leaves of Gurmar in lowering blood sugar levels. For a period of 18 to 20 months, 400 mg of GS4 was given daily as a complement to the usual oral anti-diabetic medications. Patients who underwent this therapy experienced a considerable decrease in their blood sugar levels, glycosylated haemoglobin and plasma proteins, as well as a reduction in the frequency and quantity of their regular antidiabetic medication. Out of the 22 T-II DM patients, 5 were able to discontinue using their traditional medications and maintain blood sugar homeostasis with GS4 alone. The presence of elevated insulin levels in the serum of T-II DM patients supports the assertion that these data also imply that the beta cells of the pancreas may be restored in T-II DM patients with GS4 supplementation [45]. There are not many numbers of literatures which declared *G. Sylvester* as toxic but, in some studies, its toxicity has been observed. Shiyovich et. al., (2010) reported a case of *G. sylvestre* induced liver injury (toxic hepatitis) [46] as well as Khare et. al., (1983) observed its hypoglycaemic effect on non-diabetic & diabetic patients [47].

8. *Ocimum sanctum*

O. tenuiflorum or *O. sanctum* (Lamiaceae) is native to Indian subcontinent and it can be easily found all over the India [48]. It is basically found in two variant that are Rama Tulsi or Sri Tulsi (green coloured leaves) and Krishna Tulsi (Purple coloured leaves) [49]. It considered as sacred plant by Hindus and it is commonly known as Tulsi or Holy basil. It contains more than 60 phytochemicals including steroids, phenols, phenyl propanoids, essential oils etc. and it is scientifically proven that it is used as antidiabetic, antioxidant, anticancer, antistress and anti-inflammatory etc. [48]. Numerous in vitro, in vivo, and clinical studies have been carried out to check *O. sanctum*'s antidiabetic efficacy. One of them is published in 'Caspian journal of Internal medicine' and in this, investiga-

tor used MeOH (methanolic) leaf extract of Tulsi to conduct the evaluation of IVIV (In vitro-In vivo) antidiabetic and antioxidant activity. The STZ-induced diabetic Wistar rat model was chosen by researchers for in vivo research, and suppression both α -amylase and α -glucosidase was used for in vitro research. Finally, researchers reported that diabetic wistar rats had significantly lower blood glucose levels and oxidative stress [50]. Three species of tulsi (*O. basilicum* L./Green Tulsi, *O. gratissimum* L./Jungli Tulsi, and *O. tenuiflorum*/Black Tulsi) have been found to have considerable anti-inflammatory and anti-diabetic potential in a comparative research [51]. Although tulsi is very spiritual plant in Sanatan Dharma and many peoples administering it on daily basis as herb for all diseases, but it can be toxic for any individuals as it can give rise to skin allergens as well as it is contraindicated with anti-coagulants and antiplatelets drugs [52, 53].

9. *Tinospora cordifolia*

T. cordifolia (Menispermaceae) is a native to India and traditionally, peoples used it as a medicinal plant. Giloy (*T. cordifolia*) exhibits antidiabetic, gastroprotective, antidiarrheal, anti-inflammatory, antioxidant and analgesic properties. Even many people believed that it has great potential in the treatment of typhoid, dengue and malarial fever as well as people used to drink its juice as an immunostimulant drink [54]. A scientific study regarding antidiabetic potential of Guduchi/Giloy has been published in Innovative food science and emerging technology states that phytochemicals of *T. cordifolia* have similar effect as insulin and antihyperglycemic property. And authors found that chloroform extract of Giloy shown highest hypoglycaemic activity as IC50-11.34mg/ml. There is an issue regarding its low bioavailability and poor stability which limits its antidiabetic potential but author used whey protein-based electro sprayed nanospheres and observed a tremendous increment (28.12%) in its activity. By using modern drug delivery systems as nanospheres, liposomes, neosomes, nanobubbles, nano diamonds etc., we can bypass its low bioavailability and low stability issues. After studying various research and review articles, we can conclude it as *T. cordifolia* has excellent hypoglycaemic potential and it can provide insulin mimicking effects [54–57]. Giloy is widely regarded as a safe botanical entity, with scant scientific literature documenting any potential toxicity. In a study conducted by Gupta & Sharma (2003) have shown that administering a 70% methanolic extract of *Tinospora cordifolia* stem orally can result in reduced sperm motility and density, decreased serum testosterone levels, as well as lowered protein, sialic acid, and glycogen contents. Additionally, this extract has been found to deplete vesicular fructose in the testes, ultimately leading to diminished male fertility in rat subjects [58].

10. *Allium sativum*

A. Sativum (Amaryllidaceae), a flowering plant is widely used for flavouring and seasoning purpose. There is a lot of human and animal studies which confirms that garlic has copious number of medicinal properties due to its sulphur containing phytochemicals. It shows antidiabetic effect, cardioprotective property, antimicrobial effect, anticancer, antioxidants and hypoglycaemic effects etc. Since last two decades, garlic became popular for its antidiabetic effect [59, 60].

In an investigation, authors compared antidiabetic effect of Garlic with glibenclamide (600 microgram/kg). Author gave garlic extract for 14 days via oral route to normal and STZ-induced rats and evaluated its effect on level of glucose, triglycerides, total cholesterol, AST and ALT. Investigator observed significant decrease in level of glucose, urea, uric acid, AST, creatinine, total cholesterol, triglyceride and concluded the study as garlic extract exhibit better antidiabetic effect than glibenclamide [61]. There are lot of scientific evidences published in various reputed international journals and reports that support the hypoglycaemic property of garlic [59–64]. Generally, garlic is used as a part of diet worldwide and its low toxicity, clinically safe and cost-effectiveness make it first choice as a complete solution for many ailments.

DISCUSSION & CONCLUSION

As it is already discussed that shivalik range of Himalaya (specially Dehradun & Haridwar) of Uttarakhand, India is highly rich in biodiversity of medicinal plants. Since thousands of years, these are used by local population to get relief from various diseases including diabetes. Various scientific studies have been cited in this review which confirms that these medicinal plants are the best alternative to allopathic medicines to treat or even cure the diabetes mellitus. These medicinal herbs have the potential to control the blood glucose level as well as increase the blood insulin level and repair the insulin secretory cells of pancreas. Botanical source, vernacular names and possible clinical significance of these medicinal plants are shown in table 1. All the findings of this

Table 1. List of traditional plants used to treat Diabetes Mellitus type 2.

S.No.	Botanical Name	Family	Vernacular name	Part used	Ethnopharmacological uses	Reference
1	<i>Gymnema sylvestre</i>	Apocynaceae	Gurmar, Madhunashini	Seed, Leaves	Antidiabetic, Antiarthritic, Dental carries, Antibiotic, Antimicrobial, Anti-inflammatory, Anticancer, Immunomodulator etc.	[31, 32]
2	<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitaceae	Karela, Bitter melon	Seeds, Fruit	Antidiabetic, Anti-inflammatory, Antibiotic etc.	[24–27, 43]
3	<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Neem, Nimba	Seed, Leaves and Fruit	Antidiabetic, Antioxidants, Anti-inflammatory, Anticancer effects etc.	[21, 22]
4	<i>Trigonella frenum-graecum</i>	Fabaceae	Methi, Fenugreek	Seed, Leaves	Antidiabetic, Anti-hyperlipidemia, Antioxidants, neurological disorders etc.	[28, 30]
5	<i>Syzygium cumini</i>	Myrtaceae	Jamun, Jambul	Seed, Fruit	Antidiabetic, Antihyperlipidemic, Antiulcer, Hepatoprotective, Antiplatelet, Antipyretic, Antidiarrheal etc.	[11, 12]
6	<i>Terminalia chebula</i>	Combretaceae	Harad, Haritaki	Fruit, Bark	Antidiabetic, Gastroprotective, Antiparasitic, Hepatoprotective, Antioxidant, Antiaging etc.	[47, 48]
7	<i>Berberis aristata</i>	Berberidaceae	Daru Haldi, Daruharidra, Zarishk	Leaves, Wood	Antidiabetic, Cardiovascular complications, Oxidative stress, neurodegeneration, hepatic dysfunctions etc.	[32, 49]
8	<i>Allium sativum</i>	Amaryllidaceae	Lehsun, Garlic	Bulb, Leave	Antidiabetic, Cardiovascular diseases, common cold, cancer, Antimicrobial, Antiviral etc.	[50, 51]
9	<i>Aegle marmelos</i>	Rutaceae	Bael, Bilva, Wood Apple	Fruit, Leaves	Antidiabetic, Gastroprotective, Antidiarrheal, Radioprotective, Cardioprotective, Antimicrobial etc.	[52, 53]
10	<i>Nardostachys jatamansi</i>	Caprifoliaceae	Jatamansi, Muskroot	Whole Plant	Antidiabetic, Hepatoprotective, Anti-Parkinson, Hypoglycemic insecticidal, Anticancer, Anticonvulsant etc.	[54, 55]
11	<i>Acacia catechu</i>	Fabaceae	Katha, Khadir	Bark, Wood, Seed	Antidiabetic, Strong Antioxidant, Astringent, Antimicrobial, Immunomodulatory etc.	[56, 57]
12	<i>Bauhinia variegata</i>	Fabaceae	Kachnaar, Orchid tree	Flower	Antidiabetic, Antihyperlipidemic, Antioxidant	[15, 16]

S.No.	Botanical Name	Family	Vernacular name	Part used	Ethnopharmacological uses	Reference
13	<i>Piper longum</i>	Piperaceae	Pippalli	Fruit, Leaves, Root	Antidiabetic, Immunomodulatory, Insomnia, Dementia, Epilepsy Carminative etc.	[58–60]
14	<i>Ocimum sanctum</i>	Lamiaceae	Tulsi, Holy basil	Leaves, Wood	Antidiabetic, Antistress, Radioprotective, Anticough, leishmanicidal, Antioxidant, Anti-inflammatory etc.	[33, 61]
15	<i>Andrographis paniculate</i>	Acanthaceae	Kalmegh, King of Bitter	Leaves, Root	Antidiabetic, Antiviral, Jaundice, Anti-obesity, Anti-inflammatory, Anticancer etc.	[62, 63]
16	<i>Pterocarpus marsupium</i>	Faboideae	Vijaysar, Indian Kino	Heart Wood, Seeds	Antidiabetic, Analgesic, Anti-inflammatory, Hepatoprotective, Antifungal, Antioxidants etc.	[64, 65]
17	<i>Commiphora wightii</i>	Burseraceae	Guggul, Indian bdellium tree	Resin, Fruit	Antidiabetic, Cardioprotective, IBD, Ulcer, Arthritis etc.	[66–68]
18	<i>Boerhaavia diffusa</i>	Nyctaginaceae	Punarnava	Leaves, Flowers, Pollen	Antidiabetic, Anemia, Oedema, Expectorants, R.A., Anticonvulsants etc.	[69, 70]
19	<i>Casearia esculenta</i>	Salicaceae	Saptarangi	Root	Antidiabetic, Antihyperlipidemic, Anticaries activity, RFA, Hepatoprotective etc.	[71–73]
20	<i>Swertia chirata</i>	Gentianaceae	Chirayata	Whole plant	Antidiabetic, Bitter tonic, febrifuge, Antiperiodic, stomachic etc.	[74–76]
21	<i>Tinospora cordifolia</i>	Menispermaceae	Giloy, Guduchi	Leaves, Fruits	Antidiabetic, Antioxidant, Immunomodulatory, Anti-inflammatory, Anticancer etc.	[37, 38, 41, 42, 77]
22	<i>Lepidium sativum</i>	Brassicaceae	Chandraprabha, Haloon	Seed, Sprouts	Antidiabetic, Antidiarrheal, Antioxidant, Antiasthmatic, Bone fracture etc.	[78, 79]
23	<i>Phyllanthus emblica</i>	Phyllanthaceae	Amla	Fruits	Antidiabetic, Antiviral, Antifungal, Antiallergic, Antimicrobial etc.	[80, 81]
24	<i>Picrorhiza kurroa</i>	Plantaginaceae	Kutki	Leaves, Flower, Rhizome	Antidiabetic, Cardioprotective, Antimalarial, Immunomodulatory, Antimicrobial etc.	[82, 83]
25	<i>Cassia fistula</i>	Fabaceae	Amaltas	Stem Bark, Seed, Leaves	Antidiabetic, Antioxidant, Hepatoprotective, Antitumor, Antimicrobial, Anti-inflammatory etc.	[84–86]
26	<i>Butea monosperma</i>	Fabaceae	Palash	Flowers	Antidiabetic, Antioxidant, Anti-inflammatory, matrix metalloproteinase inhibitory activities etc.	[87, 88]
27	<i>Tribulus terrestris</i>	Zygophyllaceae	Gokharu	Fruits, Burs	Antidiabetic, Antiuro lithic, Anthelmintic, Antispasmodic, Anticariogenic activities etc.	[89, 90]
28	<i>Crocus sativus</i>	Iridaceae	Kesar, Saffron	Stigmas, Flower	Antidiabetic, pleotropic anti-inflammatory effects, neuroprotective, Antioxidants etc.	[91, 92]
29	<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Adrak, Ginger	Rhizome	Antidiabetic, Anticlotting, Anti-inflammatory, Analgesic etc.	[93–95]
30	<i>Withania somnifera</i>	Solanaceae	Ashwagandha, Indian Ginseng	Leaves, Root	Antidiabetic, Antihyperlipidemic, Oxidative stress, Immunomodulator etc.	[96, 97]

Abbreviations. DM: diabetes mellitus, RA: rheumatoid arthritis, IBD: inflammatory bowel disease, RFA: reproductive function activity, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

review suggests that individual plant mentioned above is capable to treat diabetes and if they are taken along with any medicines like metformin, glibenclamide etc., they show synergistic action on the diabetes mellitus and enhance the efficacy of that particular medicine. These all herbs like Giloy, Jamun, Neem, Methi, Karela, Gurmar, Lehsun etc. are easily found in whole northern region of India including Dehradun & Haridwar and local peoples of this region used these plants or herbs directly or indirectly to treat diabetes since thousands of years. Most of these discussed plants are used as vegetables, seasoning, flavouring and spices etc. Complications of diabetes mellitus result not only from high blood glucose and there are some other serious complications associated with diabetes like kidney failure, impairment in glucose tolerance, insulin signalling system, insulin sensitivity, glucose oxidation, and glycogen concentration, oxidative stress, obesity, liver dysfunction etc. Many literatures suggest that the people living with their traditional lifestyle are maintaining their fitness and health by using these traditional plants as a part of their diet but since last two or three decades, modernisation and urbanisation drastically affects their lifestyle and food patterns. This sedentary lifestyles, unhealthy eating habits, and genetic predisposition played a vital role in increment in the cases of diabetes mellitus in this region [116, 117]. With phytotherapy, there is a problem of their less bioavailability and rate of absorption. As compare to allopathic therapy, phytotherapy shows less potency and efficacy towards its targeted site and disease. But in the field of pharmaceuticals, there are various advanced dosage forms (phytosomes, neosomes, liposomes, nanoparticles, nanobubbles, nano diamonds, microsphere etc.) and method of delivery (various invasive and non-invasive methods) which can bypass these all problems associated with the potency and efficacy of phytochemicals [118–120]. Various superdisintegrants, advanced polymers and other excipients are available in the market which have capability to increase their bioavailability, rate of absorption, retention

time, contact time, rate of dissolution and disintegration etc. Although phytotherapy has very less toxic effect, but various toxicological evidences also confirm it that these herbs or plants can be a greater alternate to the existing medicines [121, 122]. If we see the trend, most of the researcher related to pharmacy field are doing investigation on phytochemicals and exploring their clinical significances. These all efforts indicate that phytotherapy has an excellent potential to treat or even cure these deadly diseases including diabetes mellitus. After reviewing many research and review articles, we can conclude it as mentioned plants or herbs have a great potential to prevent, treat and cure diabetes mellitus.

ABBREVIATIONS

DM: diabetes mellitus, **T-I:** type-I, **T-II:** type-II, **WHO:** world health organisation, **IDF:** international diabetes federation, **STZ:** streptozotocin, **EtOH:** ethanol, **MeOH:** methanol, **RA:** rheumatoid arthritis, **IBD:** inflammatory bowel disease, **RFA:** reproductive function activity, **HepG2:** human liver cancer cell line, **GLUT-4:** glucose transporter type-4, **MCS:** *Momordica charantia* saponin, **GS4:** *Gymnema sylvestre* extract, **IVIV:** In-vitro In-vivo, **AST:** aspartate aminotransferase, **ALT:** alanine aminotransferase.

ADDITIONAL INFORMATION

Participation of authors. Sachin Kumar – conceptualization, writing, original draft preparation; Ashok Kumar – supervision, study design; Junaid Tantray – literature survey, editing; Aman Shukla – writing, reviewing and editing.

Declaration of conflicting interests: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: The authors are thankful to their parents and the Dean and Director, School of Pharmacy, Graphic Era Hill University, Dehradun for providing support, guidance and valuable data.

Funding: Nil

REFERENCES

- WHO. (2023). Diabetes. World Health Organisation. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
- Knwal, S. Diabetes in India-statistics & facts. Health,Pharma and Medtech. Sanyukta Kanwal. Retrieved February 7, 2023, <https://www.statista.com/topics/10473/diabetes-in-india/>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2022;183:109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Magliano DJ, Chen L, Islam RM, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(4):203–11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30402-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30402-2)
- Patton KT, Thibodeau GA. Anthony's Textbook of Anatomy & Physiology-E-Book. *Elsevier Health Sciences*; 2018 Mar 5. <https://shop.elsevier.com/books/anthony-s-textbook-of-anatomy-and-physiology/patton/978-0-323-52880-1>
- Joshua SR, Shin S, Lee JH, Kim SK. Health to Eat: A Smart Plate with Food Recognition, Classification, and Weight Measurement for Type-2 Diabetic Mellitus Patients' Nutrition Control. *Sensors*. 2023;23(3):1656. doi: <https://doi.org/10.3390/s23031656>
- Banasik JL. Pathophysiology-E-Book. *Elsevier Health Sciences*; 2021 May 29. https://books.google.com/books/about/Pathophysiology_E_Book.html?id=2ZgwEAAAQBAJ
- Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *Journal Of Diabetes Investigation*. 2023;14(4):503–15. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13970>
- Hinault C, Caroli-Bosc P, Bost F, Chevalier N. Critical overview on endocrine disruptors in diabetes mellitus. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4537. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054537>
- Desai A, Chen R, Cayetano A, et al. Understanding and treating ejaculatory dysfunction in men with diabetes mellitus. *Andrology*. 2023;11(2):379–98. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13262>
- Jagetia GC. Antidiabetogenic action of jamun *Syzygium cumini* Skeels: a review. *Int J Complement Alt Med*. 2023;16(2):88–97. doi: <https://doi.org/10.15406/ijcam.2023.16.00636>
- Srivastava S, Chandra D. Pharmacological potentials of *Syzygium cumini*: a review. *Journal Of The Science Of Food And Agriculture*. 2013;93(9):2084–93. doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6111>
- Franco RR, Zabisky LF, de Lima Júnior JP, et al. Antidiabetic effects of *Syzygium cumini* leaves: A non-hemolytic plant with potential against process of oxidation, glycation, inflammation and digestive enzymes catalysis. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2020; 261:113132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113132>
- Sharma S, Pathak S, Gupta G, et al. Pharmacological evaluation of aqueous extract of *syzygium cumini* for its antihyperglycemic and antidiyslipidemic properties in diabetic rats fed a high cholesterol diet—Role of PPAR γ and PPAR α . *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 89:447–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.048>

15. Sharma K, Kumar V, Kumar S, et al. Bauhinia variegata: a comprehensive review on bioactive compounds, health benefits and utilization. *Advances In Traditional Medicine*. 2021; 21:645-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00472-4>
16. Tripathi AK, Gupta PS, Singh SK. Antidiabetic, anti-hyperlipidemic and antioxidant activities of Bauhinia variegata flower extract. *Biocatalysis And Agricultural Biotechnology*. 2019; 19:101142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101142>
17. Bakshi A, Sharma N, Nagpal AK. Comparative evaluation of in vitro antioxidant and antidiabetic potential of five ethnomedicinal plant species from Punjab, India. *South African Journal Of Botany*. 2022;150: 478-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.08.019>
18. Chanda R, Ghosh A, Mitra T, et al. Phytochemical and pharmacological activity of Aegle marmelos as a potential medicinal plant: An overview. *The Internet Journal Of Pharmacology*. 2008;6(1):3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.04.007>
19. Ibrahim M, Parveen B, Zahiruddin S, et al. Analysis of polyphenols in Aegle marmelos leaf and ameliorative efficacy against diabetic mice through restoration of antioxidant and anti-inflammatory status. *Journal Of Food Biochemistry*. 2022;46(4):e13852. doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13852>
20. Ahmad W, Amir M, Ahmad A, et al. Aegle marmelos leaf extract phytochemical analysis, cytotoxicity, in vitro antioxidant and antidiabetic activities. *Plants*. 2021;10(12):2573. doi: <https://doi.org/10.3390/plants10122573>
21. Islas JF, Acosta E, Zuca G, et al. An overview of Neem (Azadirachta indica) and its potential impact on health. *Journal Of Functional Foods*. 2020; 74:104171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104171>
22. Patil SM, Shirahatti PS, Ramu R. Azadirachta indica A. Juss (neem) against diabetes mellitus: A critical review on its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*. 2022;74(5):681-710. doi: <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab098>
23. Satyanarayana K, Sravanthi K, Shaker IA, Ponnulakshmi R. Molecular approach to identify antidiabetic potential of Azadirachta indica. *Journal Of Ayurveda And Integrative Medicine*. 2015;6(3):165. doi: <https://doi.org/10.4103/0975-9476.157950>
24. Islas JF, Acosta E, Zuca G, et al. An overview of Neem (Azadirachta indica) and its potential impact on health. *Journal Of Functional Foods*. 2020;74:104171
25. Patel SM, Nagulapalli Venkata KC, Bhattacharyya P, Sethi G, Bishayee A. Potential of neem (Azadirachta indica L.) for prevention and treatment of oncologic diseases. *Semin Cancer Biol*. 2016;40-41:100-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.03.002>
26. Lisanti E, Sajuthi D, Agil M, et al. The effect of aqueous seed extract of neem (Azadirachta indica A. Juss) on liver histology of male mice (Mus musculus albinus). *AJP Conf. Proc.* 10 October 2018; 2019;(1):060004. doi: <https://doi.org/10.1063/1.5061913>
27. Batista FLA, Lima LMG, Abrante IA, et al. Antinociceptive activity of ethanolic extract of Azadirachta indica A. Juss (Neem, Meliaceae) fruit through opioid, glutamatergic and acid-sensitive ion pathways in adult zebrafish (Danio rerio). *Biomed Pharmacother*. 2018;108:408-416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.160>
28. Deng YX, Cao M, Shi DX, et al. Toxicological evaluation of neem (Azadirachta indica) oil: acute and subacute toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;35(2):240-246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.12.015>
29. Joseph B, Jini D. Antidiabetic effects of Momordica charantia (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal Of Tropical Disease*. 2013;3(2):93-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60052-3](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60052-3)
30. Jiang S, Xu L, Xu Y, et al. Antidiabetic effect of Momordica charantia saponins in rats induced by high-fat diet combined with STZ. *Electronic Journal Of Biotechnology*. 2020;43:41-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2019.12.001>
31. Richter E, Geetha T, Burnett D, Broderick TL, Babu JR. The Effects of Momordica charantia on Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4643. doi: <https://doi.org/10.3390/jims24054643>
32. Yedjou CG, Grigsby J, Mbemi A, et al. The Management of Diabetes Mellitus Using Medicinal Plants and Vitamins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9085. Published 2023 May 22. doi: <https://doi.org/10.3390/jims24109085>
33. Khan MF, Abutaha N, Nasr FA, Alqahtani AS, Noman OM, Wadaan MAM. Bitter gourd (Momordica charantia) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):184. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2599-0>
34. Abdillah S, Inayah B, Febrianti AB, Nafisa S. Acute and Subchronic Toxicity of Momordica Charantia L Fruits Ethanolic Extract in Liver and Kidney. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(12):2249-2255
35. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(2):126-132. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12622>
36. Oyelere SF, Ajayi OH, Ayode TE, et al. A detailed review on the phytochemical profiles and anti-diabetic mechanisms of Momordica charantia [published correction appears in Heliyon. 2023 Nov 02;9(11):e22019. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22019]. *Heliyon*. 2022;8(4):e09253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09253>
37. Zameer S, Najmi AK, Vohora D, Akhtar M. A review on therapeutic potentials of Trigonella foenum graecum (fenugreek) and its chemical constituents in neurological disorders: Complementary roles to its hypolipidemic, hypoglycemic, and antioxidant potential. *Nutritional Neuroscience*. 2018;21(8):539-45. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1327200>
38. Najdi RA, Hagraas MM, Kamel FO, Magadmi RM. A randomized controlled clinical trial evaluating the effect of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) versus glibenclamide in patients with diabetes. *African Health Sciences*. 2019;19(1):1594-601. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.34>
39. Geberemeskel GA, Debebe YG, Nguse NA. Antidiabetic effect of fenugreek seed powder solution (Trigonella foenum-graecum L.) on hyperlipidemia in diabetic patients. *Journal Of Diabetes Research*. 2019;2019. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8507453>
40. Muraki E, Hayashi Y, Chiba H, et al. Dose-dependent effects, safety and tolerability of fenugreek in diet-induced metabolic disorders in rats. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10:1-6. doi: <https://doi.org/10.1186%2F1476-511X-10-240>
41. Khalki L, M'hamed SB, Bennis M, Chait A, Sokar Z. Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from Trigonella foenum-graecum (L.) in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(2):321-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.033>
42. Khalki L, Bennis M, Sokar Z, Ba-M'hamed S. The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed mice. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(2):672-677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.011>
43. Yadav UC, Baquer NZ. Pharmacological effects of Trigonella foenum-graecum L. in health and disease. *Pharm Biol*. 2014;52(2):243-254. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.826247>
44. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of Gymnema sylvestre: an important medicinal plant. *BioMed Research International*. 2014; 2014:830285. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/830285>
45. Baskaran K, Ahamath BK, Shanmugasundaram KR, Shanmugasundaram ER. Antidiabetic effect of a leaf extract from Gymnema sylvestre in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal Of Ethnopharmacology*. 1990;30(3):295-305. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(90\)90108-6](https://doi.org/10.1016/0378-8741(90)90108-6)
46. Shiyovich A, Neshler L, Sztarkier I. Toxic hepatitis induced by Gymnema sylvestre, a natural remedy for type 2 diabetes mellitus. *The American Journal Of The Medical Sciences*. 2010 Dec 1;340(6):514-7
47. Khare AK, Tondon RN, Tewari JP. Hypoglycaemic activity of an indigenous drug (Gymnema sylvestre; 'Gurmar') in normal and diabetic persons. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1983;27(3):257-258.
48. Singh D, Chaudhuri PK. A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (Ocimum sanctum L.). *Industrial Crops and Products*. 2018; 118:367-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.048>
49. Parajuli-Baral K. Formulation and Evaluation of Quality Parameters of Effervescent Granules from the Potent Antioxidant between Two Variants of the Adaptogenic Herb Ocimum tenuiflorum L. *The Scientific World Journal*. 2023;2023. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/2050846>
50. Ononamadu CJ, Alhassan AJ, Imam AA, et al. In vitro and in vivo anti-diabetic and anti-oxidant activities of methanolic leaf extracts of Ocimum canum. *Caspian Journal Of Internal Medicine*. 2019;10(2):162. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.10.2.162>

51. Sharma AD, Kaur I, Angish S, et al. Comparative phytochemistry, antioxidant, antidiabetic, and anti-inflammatory activities of traditionally used *Ocimum basilicum* L. *Ocimum gratissimum* L., and *Ocimum tenuiflorum* L. *BioTechnology*. 2022;103(2):131. doi: <https://doi.org/10.5114/bta.2022.116206>
52. Cohen MM. Tulsi-*Ocimum sanctum*: A herb for all reasons. *Journal Of Ayurveda And Integrative Medicine*. 2014;5(4):251. doi: <https://doi.org/10.4103%2F0975-9476.146554>
53. Thakur Ashish. 28. Holy Basil (*Ocimum Sanctum*)- A Comprehensive Review of Traditional Uses, Phytochemical Composition, Medicinal Properties and Future Directions. *The Journal of Agricultural Education and Extension*. 3. 136-151.
54. Arunachalam K, Yang X, San TT. *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers: Protection mechanisms and strategies against oxidative stress-related diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022; 283:114540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114540>
55. Jain A, Dasgupta N, Ranjan S, et al. Whey protein based electrosprayed nanospheres for encapsulation and controlled release of bioactive compounds from *Tinospora cordifolia* extract. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2021;69:102671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2021.102671>
56. Jain A, Chhajed M, Saluja MS, et al. Treatment of Diabetes with Indian Herbs and Herbal Medicines: A Review. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 14(3). Available at: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=afh&AN=164596463&site=ehost-live>
57. Kumari A. Ayurvedic Treatment and Home Remedies for Type-2 Diabetes Mellitus. *Socio-Scientific Interaction in Diabetes and Cancer and Its Management*, 416. doi: <https://doi.org/10.9734/bpi/mono/978-81-968135-7-4/CH31>
58. Gupta RS, Sharma A. Antifertility effect of *Tinospora cordifolia* (Willd.) stem extract in male rats. *Indian J Exp Biol*. 2003 Aug;41(8):885-9.
59. Sanie-Jahromi F, Zia Z, Afarid M. A review on the effect of garlic on diabetes, BDNF, and VEGF as a potential treatment for diabetic retinopathy. *Chinese Medicine*. 2023;18(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00725-9>
60. Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):624-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.09.010>
61. Çiçek SS. *Momordica charantia* L.—Diabetes-related bioactivities, quality control, and safety considerations. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13:904643. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.904643>
62. Al-Snafi AE. Medicinal plants with hypoglycemic effect: A review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2023;24(1):147-173. doi: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.24.1.0274>
63. Okoro BC, Dokunmu TM, Okafor E, et al. The ethnobotanical, bioactive compounds, pharmacological activities and toxicological evaluation of garlic (*Allium sativum*): A review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*. 2023;8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100273>
64. Ozma MA, Abbasi A, Ahangarzadeh Rezaee M, et al. A critical review on the nutritional and medicinal profiles of garlic's (*Allium sativum* L.) bioactive compounds. *Food Reviews International*. 2022;39(9):6324-6361. doi: <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2100417>
65. Kim HL, Choi BK, Yang SH. *Terminalia chebula* Medicinal Uses: A Review of in vitro and in vivo Studies. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 2022;27(5):729-39. doi: <https://doi.org/10.1007/s12257-022-0090-0>
66. Wikipedia. *Terminalia chebula*. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Terminalia_chebula&oldid=1149490400
67. Jahan F, Alvi SS, Islam MH. *Berberis aristata* and its secondary metabolites: Insights into nutraceutical and therapeutic applications. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*. 2022;5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100184>
68. Saikat AS, Hossain R, Mina FB, et al. Antidiabetic effect of garlic. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2021;32:1-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00193-y>
69. Gupta RC, Chang D, Nammi S, et al. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0254-9>
70. Sharma P, Joshi T, Mathpal S, et al. In silico identification of antidiabetic target for phytochemicals of *A. marmelos* and mechanistic insights by molecular dynamics simulations. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*. 2022;40(21):10543-60. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1944910>
71. Manandhar B, Paudel KR, Sharma B, Karki R. Phytochemical profile and pharmacological activity of *Aegle marmelos* Linn. *Journal Of Integrative Medicine*. 2018;16(3):153-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.04.007>
72. Song MY, Bae UJ, Lee BH, et al. *Nardostachys jatamansi* extract protects against cytokine-induced β -cell damage and streptozotocin-induced diabetes. *World Journal Of Gastroenterology*. 2010;16(26):3249. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3249>
73. Kaur H, Lekhak MM, Chahal S, et al. *Nardostachys jatamansi* (D. Don) DC.: An invaluable and constantly dwindling resource of the Himalayas. *South African Journal Of Botany*. 2020;135:252-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.08.010>
74. Aryal B, Adhikari B, Aryal N, et al. LC-HRMS profiling and antidiabetic, antioxidant, and antibacterial activities of *Acacia catechu* (Lf) willd. *Biomed Research International*. 2021; 2021:758871. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7588711>
75. Adhikari B, Aryal B, Bhattarai BR. A Comprehensive Review on the Chemical Composition and Pharmacological Activities of *Acacia catechu* (Lf) Willd. *Journal Of Chemistry*. 2021;2021:1-1. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/2575598>
76. Yadav V, Krishnan A, Vohora D. A systematic review on *Piper longum* L.: Bridging traditional knowledge and pharmacological evidence for future translational research. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2020;247:112255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112255>
77. Nabi SA, Kasetti RB, Sirasanagandla S, et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Piper longum* root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complementary And Alternative Medicine*. 2013;13:1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-37>
78. Gou GH, Liu L, Abdubakiev S, et al. Anti-Diabetic Effects and Molecular Mechanisms of Amide Alkaloids from *Piper longum* Based on Network Pharmacology Integrated with Cellular Assays. *Chemistry & Biodiversity*. 2023;20(1):e202200904. doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200904>
79. Antora RA, Salleh RM. Antihyperglycemic effect of *Ocimum* plants: A short review. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*. 2017 Aug 1;7(8):755-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.07.010>
80. Dai Y, Chen SR, Chai L, et al. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*. 2019;59(sup1):S17-29. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1501657>
81. Suemanotham N, Phochantachinda S, Chatchaisak D, et al. Antidiabetic effects of *Andrographis paniculata* supplementation on biochemical parameters, inflammatory responses, and oxidative stress in canine diabetes. *Frontiers In Pharmacology*. 2023; 14:1077228. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1077228>
82. Danao K, Kale S, Rokde V, et al. In Silico Prediction of Antidiabetic Activity of Phytoconstituents of *Pterocarpus Marsupium* Targeting α -Amylase Enzyme. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2023;20(1):147-62. doi: <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/3077>
83. Mishra A, Srivastava R, Srivastava SP, et al. Antidiabetic activity of heart wood of *Pterocarpus marsupium* Roxb. and analysis of phytoconstituents. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(5):363-374.
84. Sarup P, Bala S, Kamboj S. Pharmacology and phytochemistry of oleo-gum resin of *Commiphora wightii* (Guggulu). *Scientifica*. 2015;2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/138039>
85. Kunnumakkara AB, Banik K, Bordoloi D, et al. Googling the Guggul (*Commiphora* and *Boswellia*) for prevention of chronic diseases. *Frontiers In Pharmacology*. 2018;9:686. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00686>
86. Bhardwaj M, Soni A, Mishra S, Tripathi S. Protective effect of *Commiphora wightii* in metabolic activity of streptozotocin (STZ) induced diabetes in rats. *J Diabetes Endocrinol*. 2014;5(3):19-28. doi: <https://doi.org/10.5897/JDE2014.0076>
87. Wikipedia. *Boerhavia diffusa*. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Boerhavia_diffusa&oldid=1132791115
88. Kaur H. *Boerhaavia diffusa*: bioactive compounds and pharmacological activities. *Biomedical And Pharmacology Journal*. 2019;12(4):1675-82. doi: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1797>
89. Govindasamy C, Al-Numair KS, Alsaf MA, Viswanathan KP. Influence of 3-hydroxymethyl xylitol, a novel antidiabetic compound isolated from *Casearia esculenta* (Roxb.) root, on glycoprotein components in streptozotocin-diabetic rats. *Journal Of Asian Natural Products Research*. 2011;13(8):700-6. doi: <https://doi.org/10.1080/10286020.2011.585157>

90. Deokate UA, Khadabadi SS. Phytopharmacological aspects of *Salacia chinensis*. *Journal Of Pharmacognosy And Phytotherapy*. 2012;4(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.5897/JPP11.006>
91. Chandramohan G, Al-Numair KS, Sri devi M, Pugalendi KV. Antihyperlipidemic activity of 3-hydroxymethyl xylitol, a novel antidiabetic compound isolated from *Casaria esculenta* (Roxb.) root, in streptozotocin-diabetic rats. *Journal Of Biochemical And Molecular Toxicology*. 2010;24(2):95-101. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.20317>
92. Kshirsagar PR, Jagtap UB, Gaikwad NB, Bapat VA. Ethanopharmacology, phytochemistry and pharmacology of medicinally potent genus *Swertia*: An update. *South African Journal Of Botany*. 2019 Aug 1; 124:444-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.05.030>
93. Dhyani P, Giri L, Sharma E, Sati P. *Swertia chirayita*, an Endangered Anti-diabetic Plant: Trends in Biotechnological Interventions. *Biotechnology Of Anti-Diabetic Medicinal Plants*. 2021:133-51. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-16-3529-8_6
94. Kaur P, Pandey DK, Dey A, et al. *Swertia* spp.: A potential source of high-value bioactive components, pharmacology, and analytical techniques. *Bioactive Natural Products In Drug Discovery*. 2020:165-213. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-15-1394-7_4
95. Sharma R, Amin H, Prajapati PK. Antidiabetic claims of *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers: critical appraisal and role in therapy. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*. 2015;5(1):68-78. doi: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30173-8)
96. Hekmatshoar Y, Özkan T, Saadat YR. Evidence for Health-Promoting Properties of *Lepidium sativum* L.: An Updated Comprehensive Review. *Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2022;19(6):714. doi: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.07504>
97. Alqahtani FY, Aleanizy FS, Mahmoud AZ, et al. Chemical composition and antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of *Lepidium sativum* seed oil. *Saudi Journal Of Biological Sciences*. 2019;26(5):1089-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.007>
98. Sharma P, Joshi T, Joshi T, et al. In silico screening of potential antidiabetic phytochemicals from *Phyllanthus emblica* against therapeutic targets of type 2 diabetes. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2020;248:112268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112268>
99. Saini R, Sharma N, Oladeji OS, et al. Traditional uses, bioactive composition, pharmacology, and toxicology of *Phyllanthus emblica* fruits: A comprehensive review. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2022;282:114570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114570>
100. Mohi-ud-din R, Mir RH, Wani TU, et al. Phytochemical and Pharmacological Properties of *Picrorhiza kurroa*. In *Edible Plants in Health and Diseases: Volume II: Phytochemical and Pharmacological Properties 2022* (pp. 399-423). Singapore: Springer Singapore. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-16-4959-2_13
101. Sharma N. *Picrorhiza kurroa*. In *Himalayan Medicinal Plants 2021 Jan 1* (pp. 67-83). Academic Press. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823151-7.00011-8>
102. Mwangi RW, Macharia JM, Wagara IN, Bence RL. The medicinal properties of *Cassia fistula* L: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;144:112240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112240>
103. Salehi B, Ata A, V. Anil Kumar N, et al. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules*. 2019;9(10):551. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9100551>
104. Indu S, Vijayalakshmi P, Selvaraj J, Rajalakshmi M. Novel triterpenoids from *Cassia fistula* stem bark depreciates STZ-induced detrimental changes in IRS-1/Akt-mediated insulin signaling mechanisms in type-1 diabetic rats. *Molecules*. 2021;26(22):6812. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26226812>
105. Krolkiewicz-Renimel I, Michel T, Destandau E, et al. Protective effect of a *Butea monosperma* (Lam.) Taub. flowers extract against skin inflammation: antioxidant, anti-inflammatory and matrix metalloproteinases inhibitory activities. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2013;148(2):537-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.001>
106. Somani R, Kasture S, Singhai AK. Antidiabetic potential of *Butea monosperma* in rats. *Fitoterapia*. 2006;77(2):86-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.11.003>
107. Chhatre S, Nesari T, Somani G, et al. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacognosy Reviews*. 2014;8(15):45. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.125530>
108. Khalid A, Nadeem T, Khan MA, et al. In vitro evaluation of immunomodulatory, anti-diabetic, and anti-cancer molecular mechanisms of *Tribulus terrestris* extracts. *Scientific Reports*. 2022;12(1):22478. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26742-6>
109. Sani A, Tajik A, Seiedi SS, et al. A review of the anti-diabetic potential of saffron. *Nutrition And Metabolic Insights*. 2022;15:11786388221095223. doi: <https://doi.org/10.1177/11786388221095223>
110. Yari beygi H, Zare V, Butler AE, et al. Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *Journal Of Cellular Physiology*. 2019;234(6):8610-7. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.27843>
111. Sattar NA, Hussain F, Iqbal T, Sheikh MA. Determination of in vitro antidiabetic effects of *Zingiber officinale* Roscoe. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2012;48:601-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000400003>
112. Otunola GA, Afolayan AJ. A review of the antidiabetic activities of ginger. *Ginger cultivation and its antimicrobial and pharmacological potentials*. 2019. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.88899>
113. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and protective properties of *Zingiber officinale* (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: a brief review. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*. 2012;2012. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/516870>
114. Durg S, Bavage S, Shivaram SB. *Withania somnifera* (Indian ginseng) in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of scientific evidence from experimental research to clinical application. *Phytotherapy Research*. 2020;34(5):1041-59. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6589>
115. Gorelick J, Rosenberg R, Smotrich A, et al. Hypoglycemic activity of withanolides and elicited *Withania somnifera*. *Phytochemistry*. 2015; 116:283-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.02.029>
116. Tyagi R, Gupta V, Kumar R, Wander GS. Traditional Indian practices: Time to revisit and re-adopt for a healthier lifestyle. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020;36(Suppl 1):S166-S171. doi: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_299_20
117. Gherasim A, Arhire LI, Niță O, et al. The relationship between lifestyle components and dietary patterns. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(3):311-323. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665120006898>
118. Barani M, Sangiovanni E, Angarano M, et al. Phytosomes as innovative delivery systems for phytochemicals: A comprehensive review of literature. *International journal of nanomedicine*. 2021;16:6983-7022. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S318416>
119. Hu Y, Lin Q, Zhao H, et al. Bioaccessibility and bioavailability of phytochemicals: Influencing factors, improvements, and evaluations. *Food Hydrocolloids*. 2022;135(1):108165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.108165>
120. Gunasekaran T, Haile T, Nigusse T, Dhanaraju MD. Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2014;4(Suppl 1):S1-S7. doi: <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C980>
121. Allegra S, De Francia S, Turco F, et al. Phytotherapy and Drugs: Can Their Interactions Increase Side Effects in Cancer Patients? *Journal of Xenobiotics*. 2023;13(1):75-89. doi: <https://doi.org/10.3390/jox13010007>
122. Jitäreanu, A., Trifan, A., Vieriu, M., et al. Current trends in toxicity assessment of herbal medicines: A narrative review. *Processes*. 2023;11(1):83. doi: <https://doi.org/10.3390/pr11010083>

AUTHORS INFORMATION:

***Sachin Kumar**, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4249-1819>; e-mail: srai24304@gmail.com

Ashok Kumar, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-1089>; e-mail: ashokmmcp@rediffmail.com

Junaid Tantray, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-1124>; e-mail: junaiddtantray22@gmail.com

Aman Shukla, PhD Scholar; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7384-1374>; e-mail: amanlesnar12@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Kumar S., Kumar A., Tantray J., Shukla A. Этнофармакологические аспекты управления сахарным диабетом: исследование лекарственной флоры Шиваликского хребта Гималаев в Уттаракханде // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 498-509. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13080>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kumar S, Kumar A, Tantray J, Shukla A. Ethnopharmacological Insights into Diabetes Management: Exploring Medicinal Flora of Shivalik range of Himalaya in Uttarakhand. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):498-509. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13080>

ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© М.Д. Самсонова*, Н.П. Трубицына, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД1) продолжает оставаться одной из глобальных медико-социальных проблем ввиду своей широкой распространенности, полиморфизма, развития тяжелых осложнений и необратимости изменений. Несмотря на существующие четкие алгоритмы и схемы выбора инсулинотерапии, сложную задачу представляет преодоление инсулинорезистентности (ИР) ввиду невозможности применения препаратов из группы бигуанидов и глитазонов, так как их использование при СД1 не предусмотрено инструкцией. В представленном наблюдении показана клиническая картина ИР на фоне метаболического синдрома и длительно существующей гипергликемии у пациентки с СД1 и акцентировано внимание на важности назначения адекватной инсулинотерапии и индивидуального подхода к ведению больной. Основной стратегией в данном случае является постепенное увеличение доз инсулина до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели гликемии. При этом после достижения адекватных доз и нахождения пациента в пределах околоцелевых значений в течение некоторого периода времени возможно закономерное снижение потребности в инсулине на фоне нейтрализации действия глюкозотоксичности на периферические ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; сахарный диабет 1 типа; инсулинотерапия.

FEATURES OF INSULIN THERAPY IN COMBINATION OF LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME

© Margarita D. Samsonova*, Natalia P. Trubitsyna, Anastasia S. Severina, Minara Sh. Shamkhalova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) continues to struggle with medical and social problems due to its high prevalence, polymorphism, development of severe diseases and irreversibility of changes. Despite four options for algorithms and choice of insulin therapy, the difficult task of switching to the insulin resistance (IR) scheme due to the impossibility of using drugs from the biguanide and glitazone group, since their use in T1DM is not provided for by the instructions. The presented observation shows the clinical picture of IR against the background of metabolic syndrome and prolonged hyperglycemia in patients with T1DM and special attention is paid to the importance of prescribing adequate insulin therapy and an individual approach to patient management. The main strategy in this case is a gradual increase in the insulin dose until the target glycemic indicators are achieved. At the same time, after achieving adequate doses and the patient staying within the near-target indicators for a certain period of time, it is possible to use insulin restrictions against the background of neutralizing the effect of glucotoxicity on peripheral tissues.

KEYWORDS: insulin resistance; type 1 diabetes mellitus; insulin therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) продолжает оставаться одной из глобальных медико-социальных проблем ввиду своей широкой распространенности, полиморфизма, развития тяжелых осложнений и необратимости изменений. Численность пациентов в РФ с СД1, состоящих на диспансерном учете, на начало 2023 г. составила 277 тыс. чел. [1].

Несмотря на существующие четкие алгоритмы и схемы лечения таких пациентов, усложнить подбор адекватной инсулинотерапии может наличие ожирения. В настоящее время существует такой термин, как «двойной диабет» («double diabetes», «гибридный диабет», «диабет 1,5»), который подразумевает сосуществование у пациента СД1 и метаболического синдрома с присущей ему инсулинорезистентностью (ИР) [2]. В свою очередь,

преодоление ИР является непростой задачей невозможности применения препаратов из группы бигуанидов и глитазонов, так как их использование при СД1 не предусмотрено инструкцией [3]. В то же время ИР прогрессирует на фоне хронической гипергликемии [4], и это проблема, которая мало освещается в литературе. Таким образом, врачи зачастую оказываются дезориентированы в возможностях интенсификации инсулинотерапии и не всегда могут назначить адекватное лечение пациентам, что приводит к прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений СД.

В представленном клиническом наблюдении показана картина ИР на фоне длительно существующей гипергликемии у пациентки с СД1 и ожирением. Акцентировано внимание на важности назначения адекватной инсулинотерапии и индивидуального подхода к ведению пациента.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Х., 59 лет, первично направлена специалистами по месту жительства в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России РФ в связи с неэффективностью проводимого лечения и отсутствием достижения целевых показателей гликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии. 26.04.2023 г. при поступлении в отделение отмечались жалобы на высокие показатели гликемии в пределах от 14 до 28 ммоль/л, боль и онемение в стопах, выраженное снижение зрения на обоих глазах. В ходе первичного обследования выявлены: гипергликемия — 15,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 12,4%, глюкозурия.

СД1 был диагностирован в 2001 г. в возрасте 37 лет (длительность заболевания 22 года) на фоне нормальной массы тела с клинической картиной кетоацидоза. В дебюте была инициирована базис-болюсная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций. Пациентка трижды проходила обучение в школе для больных СД1. Контроль гликемии проводит 2–3 раза в сутки с помощью индивидуального глюкометра. Сахароснижающая терапия на момент поступления: инсулин деглудек — 48 Ед подкожно (п/к) в область передней брюшной стенки вечером, инсулин аспарт — 18 Ед п/к в область передней брюшной стенки перед каждым приемом пищи с учетом фиксированного потребления по 5 хлебных единиц (ХЕ). На этом фоне показатели гликемии, по данным дневника самоконтроля гликемии и глюкометра, в течение последних 5 лет — от 14 до 28 ммоль/л. HbA_{1c} от 10.02.2023 г. — 12,5%. Эндокринологом по месту жительства не было рекомендовано увеличение дозы инсулина ультракороткого действия, со слов пациентки, ввиду большой суточной дозы инсулина и риска передозировки его препаратами. Проведен осмотр мест инъекций: участки липодистрофий не обнаружены. Проведена оценка техники инъекций — соблюдается.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка развивалась соответственно полу и возрасту, вредных привычек не имеет. Обращает на себя внимание отягощенный кардиологический анамнез: ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения 2–3 функционального класса (ФК), атеросклероз коронарных артерий (стентирование правой коронарной артерии в 2014 г., правой межжелудочковой артерии в 2016-м, 2018-м, огибающей артерии и правой коронарной артерии в 2019-м), гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 4, длительно выявляется дислипидемия. Также имеет место отягощенный офтальмологический анамнез: диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз (10 сеансов лазерной коагуляции сетчатки в 2022 г., витрэктомия), витреоретинальный тракционный синдром, артификация обоих глаз. В течение длительного времени отмечает жалобы на боль в стопах, снижение чувствительности голеней и стоп. В августе 2022 г. эндокринологом по месту жительства диагностирована диабетическая нейропатия. На фоне ограничения физической активности (ИБС) и значительного снижения остроты зрения с 2010 г. — постепенное увеличение массы тела.

Объективно: рост — 153 см, вес — 86 кг. Индекс массы тела (ИМТ) — 36,7 кг/м². Окружность талии — 90 см,

бедер — 110 см. Индекс «талия/бедро» — 0,8. Промежуточный тип распределения жировой ткани. Периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 65 уд/мин, артериальное давление (АД) — 130/90 мм рт.ст. Дыхание аускультативно везикулярное с обеих сторон. Живот при поверхностной пальпации мягкий, слегка болезненный в правом подреберье, печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание безболезненное. Участки липодистрофии в местах инъекций не определяются. Стопы теплые на ощупь, кожа сухая.

Сопутствующая терапия на момент поступления: лозартан в дозе 50 мг утром, 100 мг вечером, доксазалин в дозе 4 мг вечером, моксонидин в дозе 0,2 мг эпизодически, ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг днем, клопидогрел 75 мг вечером, аторвастатин 80 мг вечером, эзетимиб 10 мг вечером.

Проведено комплексное обследование, результаты которого представлены ниже.

1. HbA_{1c} от 27.04.2023 г. — 12,4%.
2. Общий анализ крови от 27.04.2023 г.: СОЭ — 38 мм/час, остальные показатели без значимых изменений.
3. Общий анализ мочи от 27.04.2023 г.: глюкоза — 17 ммоль/л (0–2,8), белок — 0,75 г/л (0–0,2).
4. Биохимический анализ мочи от 29.04.2023 г.: соотношение альбумин/креатинин — 19 мг/ммоль.
5. Биохимический анализ крови от 27.04.2023 г.: креатинин — 84 мкмоль/л (50–98), рСКФ по CKD-EPI — 66 мл/мин/1,73 м², дислипидемия: липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 2,6 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 0,8 ммоль/л, триглицериды — 2,5 ммоль/л. Гиперурикемия: мочевая кислота — 354 мкмоль/л (142–339). Показатели белкового обмена, фракции билирубина, железо, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, ионы Na⁺, K⁺, Ca²⁺ — в пределах референсных значений.
6. Прием офтальмолога (02.05.2023 г.). Визометрия — правый глаз = 0,01. Левый глаз = 0,1 Sph -2,5 Cyl -0,75 ax 30 = 0,25. Оптическая когерентная томография макулярной области — правый глаз: грубый эпиретинальный фиброз, тракция, отслойка сетчатки; левый глаз: эпиретинальный фиброз, кисты сетчатки. Диагноз: диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз, артификация обоих глаз, состояние после 10 сеансов лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) в 2022 г., витрэктомии, витреоретинальный тракционный синдром. Рекомендовано динамическое наблюдение 2 раза в год, в настоящее время показания для проведения ЛКС отсутствуют.
7. Эхокардиография: склероз створок аортального клапана. Камеры сердца не расширены. Концентрическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ). Глобальная сократительная функция ЛЖ в норме. Нарушения локальной сократимости ЛЖ нет. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 степени. Митральная, трикуспидальная регургитация — незначительной степени. СДЛА в норме.
8. Прием кардиолога (02.05.2023 г.). Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 2–3 ФК. Атеросклероз коронарных артерий (стентирование правой коронарной артерии в 2014 г., правой межжелудочковой артерии

в 2016-м, 2018 гг., огибающей артерии и правой коронарной артерии в 2019 г.). Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск ССО 4. Атерогенная дислипидемия. Рекомендована терапия ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) для достижения индивидуальных целевых показателей ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л), а также проведена коррекция антигипертензивной терапии с учетом наличия ИБС (назначен метопролол в дозе 100 мг утром и вечером, изосорбида мононитрат пролонгированного действия в дозе 40 мг утром, моксонидин в дозе 0,2 мг утром, 0,4 мг днем, торасемид в дозе 5 мг утром, доза лозартана скорректирована до 50 мг утром и вечером, прием доксазизина был отменен).

На основании проведенного обследования был установлен следующий диагноз:

Основное заболевание
Сахарный диабет 1 типа [Код по МКБ-10: E10.7].

Осложнения основного заболевания
Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С2А2. Диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Артифакция обоих глаз. Состояние после 10 сеансов лазерной коагуляции сетчатки в 2022 г., витрэктомии. Витреоретинальный тракционный синдром. Дистальная диабетическая нейропатия, сенсомоторная форма.

Диабетические макроангиопатии: ИБС: стенокардия напряжения 2–3 ФК. Атеросклероз коронарных артерий (стентирование правой коронарной артерии в 2014 г., правой межжелудочковой артерии в 2016-м, 2018-м, огибающей артерии и правой коронарной артерии в 2019 гг.).

Сопутствующие заболевания
Гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемая, риск ССО 4. Ожирение 2 степени (ИМТ — 36,7 кг/м²). Дислипидемия.

Пациентка находилась на лечении с 26.04.2023 по 03.05.2023 г.

В течение всего времени лечения проводился контроль глюкозы плазмы крови (табл. 1).

Начиная с 26.04.2023 г. проводилось увеличение дозы инсулина сверхдлительного и ультракороткого действия: инсулин деглудек 26.04 — 48 Ед, с 28.04 — 60 Ед, с 02.05 — 65 Ед, инсулин аспарт 26.04 — 12 Ед, с 27.04 — 25 Ед, с 28.04 — 30 Ед, с 02.04 — 35 Ед перед основными приемами пищи, с 03.04 — 35 Ед перед завтраком, 30 Ед перед обедом, 25 Ед перед ужином (табл. 2). Все инъекции проводились подкожно в живот.

Для анализа эффективности проводимой инсулинотерапии в рамках данного клинического случая была вычислена медиана (Ме) показателей гликемии за каждый день и суммарная доза инсулина ультракороткого и сверхдлительного действия (табл. 3). Отмечено достижение целевых показателей гликемии на фоне постепенного увеличения суммарной суточной дозы с последующим ее снижением и удерживание нормогликемии.

Таблица 1. Показатели гликемического контроля за период с 26.04.2023 по 03.05.2023 г.

Дата	Показатели гликемии (ммоль/л)	Перед завтраком	Через 2 часа после	Перед обедом	Через 2 часа после	Перед ужином	Через 2 часа после	На ночь	03:00	06:00
26.04.2023		-	15,3	15,9	12,4	13,5	9,2	8,2	15,5	13,8
27.04.2023		15,8	20,1	14,0	11,6	10,7	10,8	9,7	13,3	15,8
28.04.2023		14,9	10,4	9,5	10,2	12,7	13,0	10,8	14,1	12,3
29.04.2023		12,8	13,7	10,1	14,4	12,3	11,6	8,1	6,9	9,0
30.04.2023		9,9	12,7	8,6	11,3	10,8	12,8	12,2	11,4	12,4
01.05.2023		12,9	12,0	12,5	9,9	10,2	8,5	6,9	10,8	11,6
02.05.2023		12,8	14,5	-	11,4	10,1	9,8	6,6	10,4	8,5
03.05.2023		9,6	6,4	7,8	5,2	7,9	8,9	7,0	-	-

Таблица 2. Дозы инсулина ультракороткого (аспарт) и сверхдлительного (деглудек) за период с 26.04.2023 по 03.05.2023 г.

Терапия	На момент поступления	26.04	27.04	28.04	29.04	30.04	01.05	02.05	03.05
Инсулин аспарт (суммарная суточная доза)	54 Ед	36 Ед	75 Ед	90 Ед	90 Ед	90 Ед	90 Ед	105 Ед	90 Ед
Инсулин деглудек	48 Ед	48 Ед	48 Ед	60 Ед	60 Ед	60 Ед	60 Ед	65 Ед	65 Ед

Таблица 3. Медиана (Ме) показателей гликемии за каждый день пребывания в стационаре и суммарная суточная доза инсулина аспарт + деглудек

Дата	Ме гликемии	Суммарная доза инсулина
26.04.2023	12,9	84
27.04.2023	13,5	123
28.04.2023	12,3	150
29.04.2023	11,6	150
30.04.2023	11,4	150
01.05.2023	10,8	150
02.05.2023	10,25	170
03.05.2023	7,5	155

Пациентка была выписана 03.05.2023 г. Рекомендовано продолжить инсулинотерапию в дозах: инсулин аспарт — по 25 Ед перед основными приемами пищи, исходя из уровня ХЕ, уровня гликемии, инсулин деглудек — 65 Ед на ночь. Пациентка была проинформирована о возможном снижении потребности в инсулине на фоне стойкой нормализации углеводного обмена и, как следствие, необходимости снижения доз инсулина ультракороткого и сверхдлительного действия. Также были даны рекомендации по коррекции гиполипидемической терапии на фоне недостижения целевых показателей ЛПНП<1,4 ммоль/л: присоединении препарата из группы ингибиторов PCSK9 (эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели). На фоне проведенной коррекции антигипертензивной терапии были достигнуты целевые показатели АД и ЧСС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае на первый план выходит проблема декомпенсации СД1 на фоне метаболического синдрома с присущей ему ИР. Существует гипотеза, что глюкозотоксичность сама по себе приводит к повышению потребности в инсулине и повышению синтеза глюкозы печенью [4]. Напротив, важным фактором, способствующем развитию ИР, является наличие ожирения и метаболического синдрома. ИР, в свою очередь, может ускорять прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД [5]. Таким образом, можно выделить две первостепенные задачи в лечении таких пациентов: достижение нормогликемии и модификация образа жизни для коррекции компонентов метаболического синдрома.

Очевидно, что в рутинной клинической практике однозначная диагностика ИР малодоступна, так как «золотым стандартом» ее определения является проведение эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста [6]. Данный метод является трудновоспроизводимым, и необходимость его широкого применения остается спорной. Хорошо известно, что ИР является одним из компонентов метаболического синдрома [7], поэтому в данном клиническом случае ее наличие не оставляет сомнений.

Интересно, что ИР считается классическим компонентом сахарного диабета 2 типа (СД2), однако на практике различия между СД1 и СД2 могут размываться, когда признаки обоих типов диабета проявляются у одного пациента. Такое состояние называется «двойным диабетом» («double diabetes», «гибридный диабет», «диабет 1,5»), и оно характеризуется наличием ИР у пациен-

тов с диагнозом СД1. Около 25% пациентов с СД1 имеют метаболический синдром, что значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых и микрососудистых поражений. Эти особенности создают новые диагностические и терапевтические сложности, так как пациенты с «двойным диабетом» часто маскируются под маской СД2, что требует комплексного подхода к лечению [2].

Достижение нормогликемии в данной группе пациентов представляет собой непростую задачу по ряду причин: отсутствие четких рекомендаций по максимальной допустимой дозе инсулина ультракороткого и сверхдлительного действия, невозможность использования пероральных сахароснижающих препаратов, уменьшающих ИР [8].

Интенсифицированная инсулинотерапия часто может быть причиной увеличения массы тела, что усугубляет ИР и требует увеличения доз инсулина для достижения оптимального гликемического контроля. В связи с этим препараты, используемые для СД2, такие как метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), могут быть перспективны для пациентов с «двойным диабетом». Хотя их применение при СД1 не одобрено, они положительно влияют на чувствительность тканей к инсулину и компоненты метаболического синдрома, такие как артериальное давление и липидный профиль. Тем не менее в настоящее время врачи ограничены в своих действиях, так как четкие критерии диагностики «двойного диабета», данные о безопасности применения пероральных гипогликемических средств в условиях СД1 отсутствуют. Использование дополнительных препаратов, снижающих ИР, при СД1 широко обсуждается во всем мире. Проведено большое количество исследований, посвященных определению целесообразности применения метформина в описанной клинической ситуации. Результаты показали снижение общей дозы инсулина, умеренное снижение веса или уровня липидов (общего холестерина и холестерина ЛПНП), но только во время краткосрочного наблюдения. Вышеупомянутые положительные эффекты не наблюдаются при длительном приеме препарата [9].

Данная пациентка длительное время наблюдалась амбулаторно эндокринологом по месту жительства, а также неоднократно проходила лечение в специализированных эндокринологических стационарах, однако стойкой компенсации углеводного обмена не достигалось,

адекватные дозы инсулина не назначались. На фоне длительно существующей гипергликемии у пациентки развились необратимые инвалидизирующие микро- и макрососудистые осложнения СД. В условиях стационарного лечения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в течение 7 дней проводилась постепенная коррекция доз инсулинов ультракороткого и сверхдлительного действия. На 7-й день впервые были достигнуты околоцелевые показатели гликемии на фоне суточной дозы инсулина аспарт 105 Ед, инсулина деглудек 65 Ед. На 8-й день была отмечена тенденция к нормогликемии в течение суток, что было расценено как снижение уровня ИР на фоне нормализации показателей углеводного обмена. Доза инсулина аспарт постепенно снижалась, на фоне чего сохранялись целевые показатели глюкозы. С пациенткой была проведена беседа о возможном дальнейшем снижении потребности в инсулине и необходимости коррекции доз инсулина ультракороткого и сверхдлительного действия, а также проведено обучение принципам профилактики и купирования гипогликемии.

Переходя к вопросу ухудшения метаболического фенотипа и связанного с ним повышенного риска микро- и макрососудистых осложнений, стоит остановиться на наличии у пациентки диабетической ретинопатии. Принято считать, что на фоне быстрого снижения уровня гликемии у пациентов с выраженной декомпенсацией углеводного обмена возможно развитие транзиторной ретинопатии, которая характеризуется доброкачественным течением, или усугубление уже существующего поражения сетчатки [10, 11]. Однако на сегодняшний день прямых доказательств прогрессирования существующей ретинопатии в долгосрочной перспективе на фоне быстрого снижения показателей гликемии и HbA_{1c} нет, что требует проведения крупных исследований для уточнения рисков [11, 12]. Более того, основным фактором, снижающим темп прогрессирования ретинопатии вне зависимости от ее стадии, является достижение индивидуальных целевых показателей глюкозы [13]. Тем не менее перед началом интенсификации терапии всем пациентам следует провести тщательное офтальмологическое обследование и при необходимости выполнить лазерную коагуляцию сетчатки, а в дальнейшем контролировать в динамике состояние главного дна с расширенным зрачком [10].

Модификация образа жизни является другой важной задачей в лечении таких пациентов. Больные должны быть информированы о необходимости снижения массы тела, приверженности рациональному питанию, физической активности, отказа от курения [15]. Избыточный вес и ожирение широко распространены среди детей, подростков и взрослых пациентов с СД1. При этом риски развития макро- и микрососудистых осложнений в данной группе пациентов существенно выше [16].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у пациентов с СД1, несмотря на современные технологии и тщательный метаболический контроль. Дислипидемия часто встречается при СД1 и влияет на риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, коррекция дислипидемии и достижение индивидуальных целевых показателей липидного профиля является одним из ключевых аспектов, который способствует сни-

жению риска прогрессирования атеросклероза и новых макрососудистых поражений [17].

Несмотря на лечение статинами в максимально допустимых дозах в комбинации с эзетимибом, уровень ЛПНП у пациентки составил 2,6 ммоль/л (целевой уровень — менее 1,4 ммоль/л), что потребовало включения в терапию ингибиторов PCSK9 [18].

Таким образом, раннее, многофакторное управление заболеванием, направленное на коррекцию кардиоваскулярных и нефрометаболических факторов риска, а также неблагоприятных метаболических последствий, является первоочередной задачей у данной категории пациентов и требует тщательного наблюдения и контроля для снижения повышенного риска хронических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преодоление ИР на фоне длительно существующего СД1 и метаболического синдрома — непростая терапевтическая задача при лечении СД1. Основной стратегией в данном случае является постепенное увеличение доз инсулина до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели гликемии. При этом после достижения адекватных доз и нахождения пациента в пределах околоцелевых значений в течение некоторого периода времени возможно закономерное снижение потребности в инсулине на фоне нейтрализации действия глюкозотоксичности на периферические ткани. Превентивной мерой и не менее важной задачей является модификация образа жизни пациента и достижение нормальной массы тела. При проведении интенсификации инсулинотерапии следует помнить о возможных рисках развития транзиторной ретинопатии или прогрессирования уже существующей ретинопатии, что требует обязательного регулярного наблюдения офтальмологом. Представленный клинический случай подчеркивает важность индивидуального подхода к титрованию доз инсулина, что в свою очередь позволит достичь наиболее быстрой нормализации показателей углеводного обмена и, как следствие, снижения риска прогрессирования поздних осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (123021000038-6).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Самсонова М.Д., Трубицына Н.П. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Северина А.С. — анализ литературы, написание статьи; Шамхалова М.Ш. — редактирование текста; утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellit*. 2023;26(2):104. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Bielka W, Przekaz A, Mołęda P, et al. Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02145-x>
3. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. — 2023, 11-й вып. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Edited by II Dedova, MV Shestakova, AYu Mayorova. — М.; 2023:11th issue. (In Russ.).]
4. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13(6):610-630. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.13.6.610>
5. Khadilkar A, Oza C, Mondkar SA. Insulin Resistance in Adolescents and Youth With Type 1 Diabetes: A Review of Problems and Solutions. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2023;16. doi: <https://doi.org/10.1177/11795514231206730>
6. Майоров А. Ю., Урбанова К. А., Галстян Г. Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — № 2. — С. 19-23. [Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. D Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>
7. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
8. Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, et al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(3):822-831. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14291>
9. Wolosowicz M, Lukaszk B, Chabowski A. The Causes of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus: Is There a Place for Quaternary Prevention? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8651. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema». (In Russ.).]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2?ysclid=lp2n4ybesx687137202. Ссылка активна на 12.12.2023
11. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2018;44(1):4-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.014>
12. Akil H, Burgess J, Nevitt S, Harding SP, Alam U, Burgess P. Early Worsening of Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes After Rapid Improvement in Glycaemic Control: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 2022;13(1):1-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01190-z>
13. Shamoon H, others. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
14. Rein P, Boehnel C, Vonbank A, et al. Albuminuria is associated with angiographically determined coronary atherosclerosis both in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic individuals. *European Heart Journal*. 2010;31 (Abstract Supplement):802
15. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0918-8>
16. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):277-282. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000170>
17. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(11):1867-1882. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05731-4>
18. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28. — №5. — С. 250-297. [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Самсонова Маргарита Денисовна, клинический ординатор [Margarita D. Samsonova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-807X>; eLibrary SPIN: 9370-7888; e-mail: samsonovamag@gmail.com

Трубицына Наталья Петровна, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna, MD, PhD, leading researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; eLibrary SPIN: 8816-8380; e-mail: trubicina@mail.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Самсонова М.Д., Трубицына Н.П., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Особенности инсулинотерапии при сочетании сахарного диабета 1 типа длительного течения и метаболического синдрома // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 510-515. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13139>

TO CITE THIS ARTICLE:

Samsonova MD, Trubitsyna NP, Severina AS, Shamkhalova MS. Features of insulin therapy in combination of long-term type 1 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):510-515. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13139>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.С. Иванова*, А.В. Дзагахова, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова, М.Ю. Юкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Артифициальная гипогликемия (синдром Мюнхгаузена, искусственная гипогликемия) — это состояние, вызванное низким показателем глюкозы крови вследствие преднамеренного введения инсулина или приема пероральных гипогликемических препаратов. Искусственная гипогликемия остается одной из проблем, с которыми сталкиваются эндокринологи в своей практике, диагностический поиск ее этиологического фактора может приводить к дорогостоящим и ненужным исследованиям. Диагностика искусственной гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) на инсулинотерапии представляется трудоемкой задачей, так как в отличие от большинства симулятивных расстройств, на которые могут указывать нетипичные проявления заболевания или противоречивые медицинские сведения о пациенте, у больных СД гипогликемический синдром является ожидаемым нежелательным явлением вследствие терапии инсулином. Поэтому преднамеренное введение инсулина часто не диагностируется до тех пор, пока самоиндуцированные гипогликемии не становятся рецидивирующими и/или тяжелыми. При подозрении на искусственную гипогликемию вследствие введения аналогов инсулина в настоящее время ряд авторов рекомендуют исследование С-пептида и сочетание двух методов количественного определения инсулина в крови с использованием систем анализаторов с разной чувствительностью к гормону, а также качественную детекцию препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Активное сотрудничество специалистов клинической и лабораторной служб является залогом успешного решения такой диагностической задачи.

В данной статье представлен клинический случай синдрома Мюнхгаузена у пациентки 28 лет с сахарным диабетом 1 типа в течение 21 года с рецидивирующими гипогликемиями, многократными тяжелыми гипогликемиями, в том числе с потерей сознания, и доказанным во время пребывания в стационаре преднамеренным введением препарата аналога инсулина; описан сложный диагностический путь, пройденный до постановки верного диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Мюнхгаузена; артифициальная гипогликемия; гипогликемический синдром; сахарный диабет 1 типа.

A CLINICAL CASE OF FACTITIOUS HYPOGLYCEMIA IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Darya S. Ivanova*, Agunda V. Dzagakhova, Margarita S. Mikhina, Liudmila I. Ibragimova, Marina Yu. Yukina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Artificial hypoglycemia (Munchausen syndrome) is a condition caused by low blood glucose due to the deliberate taking of insulin or oral hypoglycemic drugs. Artificial hypoglycemia remains one of the problems that endocrinologists face in their practice; a diagnostic search for its etiological factor can lead to expensive and unnecessary studies. Diagnosis of artificial hypoglycemia in patients with diabetes mellitus on insulin therapy seems to be a labor-intensive task, since unlike most factitious disorders, which may be indicated by atypical manifestations of the disease or conflicting medical information about the patient, in patients with diabetes mellitus hypoglycemic syndrome is an expected unwanted event due to insulin therapy. Therefore, deliberate insulin administration is often not diagnosed until self-induced hypoglycemia becomes recurrent and/or severe. If artificial hypoglycemia is suspected, a number of authors currently recommend testing C peptide and a combination of two methods for quantitative determination of insulin in the blood using different analyzer systems. Active collaboration between clinical and laboratory specialists is the key to successfully solving such a diagnostic problem. This article presents a clinical case of Munchausen syndrome in a 28-year-old patient with type 1 diabetes mellitus with recurrent hypoglycemia during 21 years, repeated severe hypoglycemia, including loss of consciousness, and proven intentional administration of an insulin analog drug during hospital stay; the complex diagnostic path passed before making the correct diagnosis is described.

KEYWORDS: Munchausen syndrome; factitious hypoglycemia; hypoglycemic syndrome; type 1 diabetes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артифициальная гипогликемия — это преднамеренное снижение уровня глюкозы крови до гипогликемического диапазона с использованием препаратов

инсулина или средств, стимулирующих его секрецию (производные сульфонилмочевины, меглитиниды) [1]. Патология представляет собой одну из форм симулятивного расстройства личности — синдрома Мюнхгаузена. При симулятивных расстройствах симптомы

болезни возникают в результате намеренных действий пациента. Больные не упоминают о них при обращении за медицинской помощью и могут их отрицать, даже когда имеются неопровержимые доказательства. Такие пациенты, как правило, проходят через многоступенчатые этапы диагностики, тогда как истинная причина расстройства длительное время остается нераспознанной [2]. По данным Kyriacou H. и соавт., выделено несколько факторов риска искусственной гипогликемии, спровоцированной экзогенным введением инсулина: молодой возраст ($33,7 (\pm 13,5)$ лет), женский пол (соотношение женщин и мужчин 4,3:1), сахарный диабет (СД) (53%), психические заболевания (41%), профессиональная принадлежность к медицине (38%) [3]. В другой работе также отмечено, что 87% пациентов были безработными и у 73% пациентов родственники болели СД [4]. Искусственная гипогликемия зачастую является диагнозом исключения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н., 28 лет, поступила в отделение терапии диабета Института диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на колебания показателей гликемии от 1,8 до 20 ммоль/л в течение суток, ежедневные легкие гипогликемии, неоднократные эпизоды тяжелых гипогликемий.

СД 1 типа (СД1) диагностирован в 2002 г., длительность заболевания — 21 год. В дебюте заболевания инициирована интенсифицированная инсулинотерапия

человеческими инсулинами. С 2008 г. переведена на базис-болюсную инсулинотерапию аналогами генно-инженерных инсулинов человека (аспарт и гларгин 100 Ед/мл). Ухудшение состояния отмечает с лета 2021 г., когда после перенесенной новой коронавирусной инфекции появились жалобы на эпизоды частых неконтролируемых гипогликемий, преимущественно в ночное время, со снижением уровня глюкозы менее 1,8 ммоль/л.

В марте 2023 г. госпитализирована в областную больницу по месту жительства с обострением хронического пиелонефрита, где проводились попытки отмены инсулинотерапии в связи с ежедневными гипогликемическими состояниями, в том числе тяжелыми. Ввиду сохраняющихся спонтанных гипогликемий, чередующихся с высокими показателями гликемии, вводился только инсулин ультракороткого действия по потребности при показателях гликемии выше 15 ммоль/л (рис. 1). Самостоятельное введение инсулина пациентка отрицала.

Пациентка была переведена в эндокринологическое отделение, где проводился диагностический поиск возможных причин гипогликемического синдрома. По лабораторным данным: инсулин — 75,0 мкМЕ/мл, С-пептид — 0,84 нг/мл. Выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза (без контрастного усиления): клинически значимая патология на момент исследования не выявлена. МРТ головного мозга: данных относительно наличия изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения

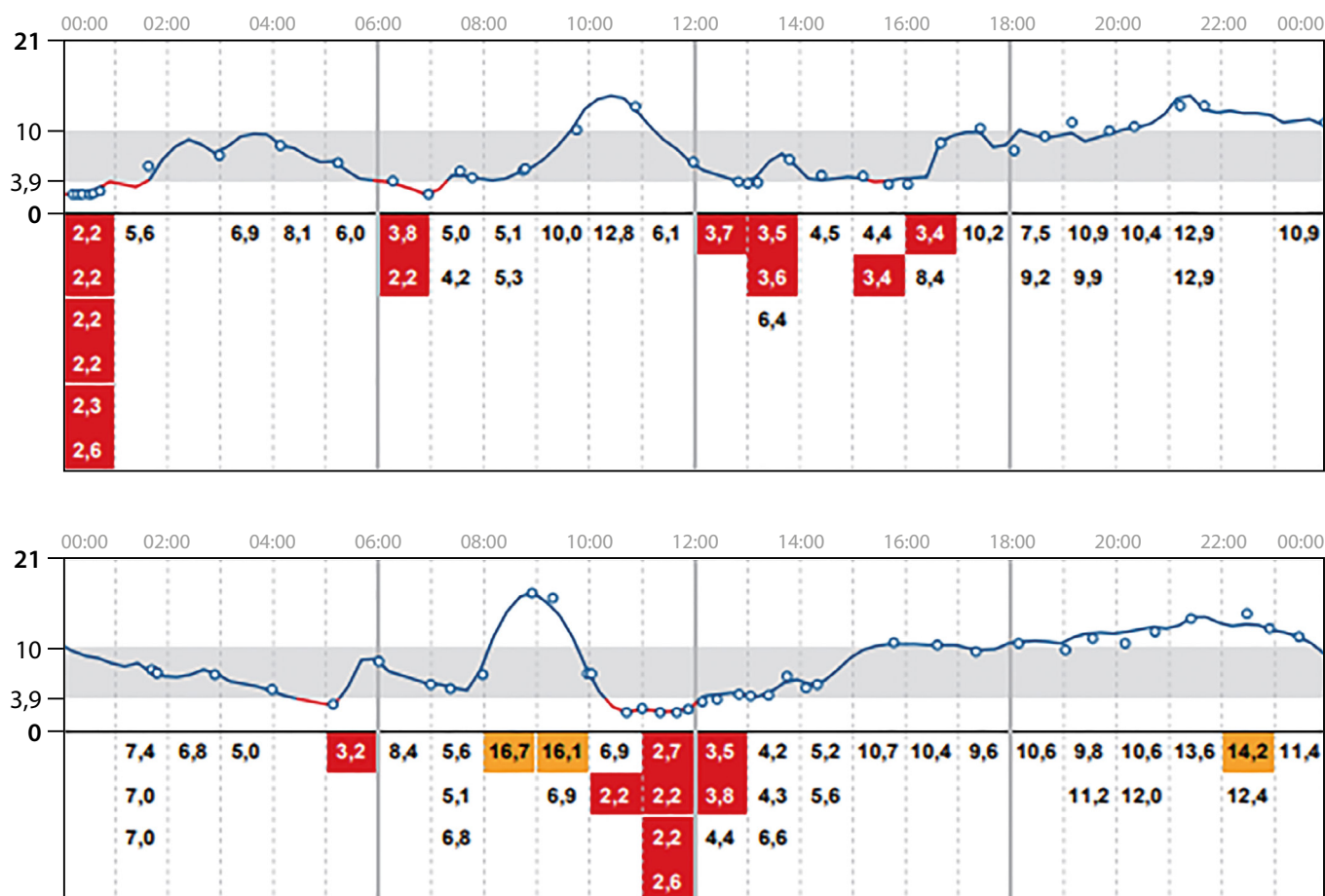


Рисунок 1. Данные flash-мониторинга гликемии Abbott FreeStyle Libre (на фоне отмены инсулинотерапии).

паренхимы печени, невыраженный фиброз ткани поджелудочной железы. В выписном эпикризе рекомендована следующая сахароснижающая терапия: инсулин глулизин — 3 Ед перед завтраком и обедом, 2 Ед — перед ужином, инсулин детемир — 3 Ед утром.

В июле 2023 г. на момент поступления в отделение терапии диабета пациентка получала инсулин глулизин из расчета по углеводному коэффициенту 0,5 Ед/ХЕ перед приемами пищи, инсулин детемир — 3 Ед утром. Гликированный гемоглобин от 13.04.2023 г. — 8,9%. Отмечается нарушение распознавания гипогликемии ночью, в дневное время ощущает характерные клинические симптомы предвестников гипогликемии, купирует легкоусвояемыми углеводами. Из анамнеза известно об эпизоде гипогликемической комы от 04.01.2022 г. Тяжелые гипогликемии с дезориентацией без потери сознания с 2021 г. ежемесячно с вызовом бригад скорой медицинской помощи. Легкие гипогликемии отмечает ежедневно, несколько раз в сутки.

Из поздних осложнений СД: в 2020 г. выявлена пролиферативная диабетическая ретинопатия. В ноябре 2022 г. проведен сеанс лазерной коагуляции сетчатки. Во время госпитализации подтверждена диабетическая нефропатия, стадия хронической болезни почек С3аАх: креатинин — 128 мкмоль/л, рСКФ по EPI — 49 мл/мин/1,73 м². Со слов пациентки, в 2008 г. диагностированы диабетическая дистальная полинейропатия и автономная нейропатия (нарушение распознавания гипогликемий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, в контакт вступает легко, эмоциональная лабильность не выражена, масса тела 76 кг, рост 160 см, индекс массы тела (ИМТ) 29,7 кг/м² (избыточная масса тела). По органам и системам — без особенностей.

По данным клинико-лабораторного исследования, гликированный гемоглобин — 8,6%. Исключена эндогенная секреция инсулина: уровень базального С-пептида — 0,01 нг/мл. Выполнены дополнительные гормональные исследования: ИФР-1 — 85,82 нг/мл (низконормальные показатели, наиболее вероятно, обусловлены наличием СД1 и снижением почечной функции [5, 6]), кортизол — 599,4 нмоль/л (исключена надпочечниковая недостаточность), ТТГ — 2,21 мМЕ/л (исключена дисфункция щитовидной железы).

В отделении контроль гликемии осуществлялся 8–10 раз в сутки с помощью индивидуального и стационарного глюкометров. По данным гликемического профиля, отмечались ежедневные эпизоды легкой гипогликемии до 3 раз в сутки. С целью определения генеза гипогликемических явлений проведена проба с голоданием на фоне отмены инсулинотерапии за 24 часа до пробы (последние инъекции инсулина 25.07.23 г.: в 08:00 — инсулин детемир 2 Ед, в 17:30 — инсулин глулизин 2 Ед). Проба начата 26.07.24 г. в 08:00, закончена в 15:00 при гликемии 3,7 ммоль/л в связи с выраженным ухудшением самочувствия пациентки: жалобы на тремор, спутанность сознания, заторможенность. Исследованы С-пептид — 0,01 нг/мл, инсу-

лин — 0,02 мкМЕ/мл (набор Roche), глюкоза венозной крови — 3,0 ммоль/л. В последующем определен уровень инсулина тест-системой ARCHITECT Abbott (аналоги человеческого инсулина), получен дважды положительный результат — 108,7/112,6 мкМЕ/мл. Методом tandemной масс-спектрометрии проведен качественный анализ, в результате которого определено наличие в крови аналога инсулина — детемира. Таким образом, клинико-лабораторная картина расценена как искусственная гипогликемия вследствие введения инсулина детемир. Пациентке предложена консультация психиатра, от которой она категорически отказалась. Больной было разъяснено, что неадекватное введение инсулина может привести не только к гипогликемической коме, но и к летальному исходу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипогликемия у пациентов с СД1 является распространенным явлением как побочный эффект проводимой инсулинотерапии [7]. При рецидивирующих гипогликемиях на фоне коррекции или полной отмены инсулинотерапии стоит помнить о синдроме Мюнхгаузена как одной из причин в ряду дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома у пациентов с СД [8]. По данным зарубежных авторов, эндокринология является медицинской специальностью с самым высоким уровнем зарегистрированных случаев симулятивных расстройств, из которых наиболее частым проявлением является искусственная гипогликемия [9].

Человеческий инсулин состоит из 2 полипептидных цепей (цепь А и цепь В), которые стабилизированы дисульфидными связями. Конец В-цепи и иммунодоминантная А-цепь являются антигенными детерминантами человеческого инсулина. У аналогов инсулина сохраняется двуцепочечная структура, однако цепи содержат множество модификаций. Например, в молекуле инсулина детемир аминокислота треонин в положении В30 исключена, а к аминокислоте лизин в положении В29 присоединена цепь жирных кислот С14. Ввиду различного профиля иммунореактивности, для диагностики искусственной гипогликемии часто требуется перекрестное исследование с использованием нескольких систем анализаторов [10].

В представленном клиническом случае при определении содержания инсулина методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 выявлен низкий уровень инсулина 0,02 мкМЕ/мл. Анализ Roche обладает низкой перекрестной реактивностью с аналогом инсулина детемир, так как разработан для обнаружения эндогенного человеческого инсулина путем нацеливания на неповрежденный карбоксиконец В-цепи [11]. При повторном определении количественного содержания инсулина с помощью иммунохимического анализатора ARCHITECT Abbott отмечен положительный результат — 108,7/112,6 мкМЕ/мл.

Врачам необходимо помнить об ограничениях лабораторных методов обнаружения различных препаратов инсулина. При подозрении на искусственную гипогликемию вследствие введения аналогов инсулина в настоящее время ряд авторов рекомендуют исследование С-пептида и сочетание двух методов количественного определения

инсулина в крови с использованием систем анализаторов с разной чувствительностью к гормону [7], а также качественную детекцию препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Однако такими возможностями обладают преимущественно высокоспециализированные медучреждения. В частности, в «НМИЦ эндокринологии» впервые в России были разработаны и внедрены данные методы в клиническую практику [14, 15, 16].

Прогноз у пациентов с симулятивными расстройствами как правило неблагоприятный [12]. Согласно исследованию, в котором велось наблюдение за десятью пациентами в течение длительного времени после постановки диагноза искусственной гипогликемии, двое из них покончили жизнь самоубийством [13].

Лечение искусственной гипогликемии осуществляется в два этапа. Первый этап заключается в немедленном купировании гипогликемии общепринятыми методами. Второй и гораздо более трудный этап — долгосрочное ведение пациента и предотвращение самоиндуцированных гипогликемий. Эффект лечения лучше всего достигается в сотрудничестве с психиатром, психотерапия остается методом выбора терапии таких пациентов. Однако многие пациенты не соглашаются на консультацию психиатра, даже если признают свой диагноз [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осведомленность об искусственной гипогликемии и знание возможных ограничений лабораторных методов определения экзогенного инсулина могут способствовать более ранней диагностике и вмешательству

со стороны медицинских работников. Таким образом, важная роль отводится междисциплинарной команде с участием эндокринологов и врачей клинической лабораторной диагностики для дифференциальной диагностики искусственной гипогликемии, а также психиатров для лечения различных проявлений синдрома Мюнхгаузена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075 — 15 — 2022 — 310 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Иванова Д.С. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Дзагохова А.В. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Михина М.С. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Ибрагимова Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Юкина М.Ю. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):823-831. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12650>
- Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37-R47. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1062>
- Kyriacou H, Duggleby W, Hatoum A, Khan T, Manley G, Filippidou M. Factitious Hypoglycaemia: A Case Report and Literature Review. *Psychiatr Danub*. 2020;32(Suppl 1):121-129
- Yukina M, Nuralieva N, Zelenkova-Zakharchuk T, Troshina E, Melnichenko G. Factitious hypoglycemia: psychosocial characteristics of patients. *Endocrine Abstracts*. 2023;90:EP1119. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP1119>
- Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin Regulation of Human Hepatic Growth Hormone Receptors: Divergent Effects on Biosynthesis and Surface Translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4712-4720. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7017>
- Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-281. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
- Galvez T, Lotierzo M, Conquet G, et al. Factitious hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):364-366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.015>
- Lotierzo M, Galvez T, Conquet G, et al. Accurate selection of insulin immunoassay to discern factitious hypoglycemia: a case report. *Acta Diabetol*. 2023;60(2):315-317. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01995-9>
- Yates GP, Feldman MD. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;41:20-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.05.002>
- Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyulu N, Çelik N, Özkan B. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(4):258-261. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1492>
- Pa Parfitt C, Church D, Armston A, et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1354-1357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.017>
- Awad DH, Gokarakonda SB, Ilahi M. Factitious Hypoglycemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023
- Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann Intern Med*. 1988;108(2):252-257. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-2-252>
- Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Malysheva NM, Nikankina LV. Difficulties in diagnosing of artificial hypoglycemia: Insulin analogues. *Endocrine Abstracts*. 2020;70:AEP272. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP272>
- Yukina M, Katsobashvili I, Platonova N, Troshina E, Mel'nichenko G. Munchausen syndrome with factitious hypoglycemia due to deliberate insulin analog administration and factitious hyperglycemia in a patient with hypothyroidism. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2022;8(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-022-00145-y>
- Yukina M, Avsievich E, Sakkaeva A, Uoltseva L, Iouts V, Troshina E. HPLC-MS/MS in the diagnosis of factitious hypoglycemia: A case report. *Endocrine Abstracts*. 2023;90:EP284

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванова Дарья Сергеевна**, клинический ординатор [**Darya S. Ivanova**, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4264-8221>; e-mail: drugana9@yandex.ru

Дзагахова Агунда Владимировна, н.с. [Agunda V. Dzagakhova, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-5536>; eLibrary SPIN: 5326-7600; e-mail: ag.dzagahova@yandex.ru

Михина Маргарита Сергеевна, н.с. [Margarita S. Mikhina, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>; eLibrary SPIN: 3172-5538; e-mail: docmikhina@mail.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaludmila@gmail.com

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Д.С., Дзагахова А.В., Михина М.С., Ибрагимова Л.И., Юкина М.Ю. Клинический случай искусственной гипогликемии у пациентки с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 516-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13155>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova DS, Dzagakhova AV, Mikhina MS, Ibragimova LI, Yukina MY. A clinical case of factitious hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):516-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13155>

